

500,964

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003年7月31日 (31.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/062233 A1(51) 国際特許分類: C07D 417/04,  
417/14, 453/02, 277/44, A61K 31/439, 31/4545, 31/4709,  
31/496, 31/506, 31/5377, 31/538, 31/695, 31/498, 31/55,  
31/426, A61P 7/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/00270

(22) 国際出願日: 2003年1月15日 (15.01.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-10413 2002年1月18日 (18.01.2002) JP  
特願2002-10447 2002年1月18日 (18.01.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 菅沢 形造 (SUGASAWA, Keizo) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 四月朔日 晋 (WATANUKI, Susumu) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 古賀 祐司 (KOGA, Yuji) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 長田 宏 (NAGATA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 小櫃 和義 (OBITSU, Kazuyoshi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社

内 Ibaraki (JP). 若山 竜太郎 (WAKAYAMA, Ryutaro) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 平山 復志 (HIRAYAMA, Fukushi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 鈴木 健一 (SUZUKI, Ken-ichi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長井 省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 2-ACYLAMINOTHIAZOLE DERIVATIVE OR SALT THEREOF

(54) 発明の名称: 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその塩

(57) Abstract: A 2-acylaminothiazole derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof having an excellent effect of proliferating human c-mpl-Ba/F3 cells and an activity of increasing platelets based on the effect of promoting the formation of megakaryocytic colonies. A compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof useful in treating thrombopenia.

(57) 要約:

優れたヒト c-mpl-Ba/F3 細胞増殖作用、及び巨核球コロニー形成促進作用に基づく血小板増多活性を有する、2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。血小板減少症治療に有用な化合物又はその製薬学的に許容される塩。

WO 03/062233 A1

# 明 細 書

## 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその塩

### 技術分野

本発明は、医薬、殊に血小板減少症治療剤として有用な新規 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその塩及び該化合物を有効成分とする医薬に関する。

### 従来技術

血小板は生理的止血および病的血栓形成に主要な働きを果たす無核の血球細胞であり、生体内において、血小板は前駆細胞である巨核球から絶えず産生される。血小板産生は他の血球と同様に多能性幹細胞に由来し、多能性幹細胞は巨核球系の前駆細胞になり、それから巨核芽球、前巨核球、巨核球になる。この巨核球の成熟の過程において未熟な巨核球は細胞分裂を伴わずに DNA 合成だけを行って多倍数体となる。その後、細胞質の成熟が始まり、血小板分離膜が形成され、細胞質が断裂して血小板が放出される。

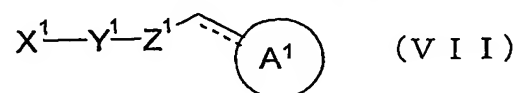
一方、再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、又は悪性腫瘍の化学療法、放射線療法等における種々の造血障害による血小板の減少は出血傾向を招く等の重篤な症状を引き起こすため、それらの治療を目的に血小板を増多させる様々な技術の開発の試みが行われてきた。現在、血小板減少症治療の有力な手段は血小板輸血であるが、十分量の血小板が供給されている状況ではなく、また、移入した血小板の寿命が短い等の理由により、血小板減少症を十分に改善することは困難である。さらに、血小板輸血にはウイルス感染、同種抗体の産生、移植細胞対宿主病 (Graft Versus Host Disease: GVHD) 等の問題点がある。このため、種々の症状あるいは治療によって引き起こされる造血機能の抑制状態を緩和し、血小板数の回復を促進させる薬剤の開発が期待されている。

そのような中、巨核球系細胞への分化に関与する主要な因子であり、c-Mpl リガンドであるトロンボポエチン (以下 TPO) がクローニングされ、巨核球系細胞の分化・

増殖を刺激して血小板産生を促進することが報告された (Kaushansky K. et. al., Nature, 369, 568-571, 1994 : 非特許文献 1)。TPO はすでに血小板増多剤として臨床試験が行われており、ヒトでの有用性と忍容性が確認されつつある。しかし、TPO の一種である PEG-rHuMGDF (TPO の N 末端から 163 番目のアミノ酸がポリエチレングリコールで修飾されたもの) の臨床試験において、中和抗体が確認された (Li J. et. al., Blood, 98, 3241-3248, 2001 : 非特許文献 2、及び Bassor R. L. et. al., Blood, 99, 2599-2602, 2002 : 非特許文献 3) ため、TPO の免疫原性が懸念されている。また、TPO は蛋白質であるため、消化管内で分解されてしまい、経口投与薬剤としては実用的ではない。同様の理由で低分子ペプチドも経口投与薬剤としては実用的ではないと考えられる。このような状況下、血小板減少症治療を目的とした、免疫原性が少なく経口投与可能な非ペプチド性 c-Mpl リガンドの開発が進められている。

上記のような化合物としては、特開平 11-152276 号（特許文献 1）に記載のベンゾジアゼピン誘導体、国際公開 WO 99/11262 号（特許文献 2）に記載のアシルヒドラゾン誘導体、国際公開 WO 00/35446 号（特許文献 3）に記載のジアゾナフタレン誘導体、国際公開 WO 98/09967 号（特許文献 4）に記載のプロロカルバゾール誘導体、特開平 10-212289 号（特許文献 5）に記載のプロロフェナンスリジン誘導体、特開 2000-44562（特許文献 6）に記載のプロロフタルイミド誘導体が知られている。

また、国際公開 WO 01/07423 号（特許文献 7）には、下記一般式（V I I）で示される化合物が血小板増多作用を有することが記載されている。

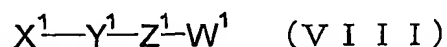


(式中の記号は、該公報参照)

該公報では、 $X^1$  として置換されていてもよいチアゾール、 $Y^1$  として  $-NHCO-$  を含む化合物についての記載がある。しかし、本発明においては、該公報におけるチアゾリル基のごとき  $A^1$  基を有する置換基で本発明化合物中の  $Ar^1$  若しくは  $Ar^2$  が置換されることはない。しかも、該公報においては、チアゾール 5 位に窒素原子が直接置換して

いる化合物については、実施例その他による具体的開示は一切ない。

また、国際公開 WO 01/53267 号（特許文献 8）には、下記一般式（V I I I）で示される化合物が血小板増多作用を有することが記載されている。



（式中の記号は、該公報参照）

該公報では、 $X^1$  として置換されていてもよいチアゾール、 $Y^1$  として-NHCO-を含む化合物についての記載がある。しかし、本発明においては、該公報における  $W^1$  基を有する置換基で本発明化合物中の  $Ar^1$  若しくは  $Ar^2$  基が置換されることはない。しかも、該公報においては、チアゾール 5 位に窒素原子が直接置換している化合物については、実施例その他による具体的開示は一切ない。

また、上記特許文献 7、上記特許文献 8 の他に、本発明にかかる 2-アシルアミノチアゾール化合物は、特許 3199451 号（特許文献 9）にコレシストキニン及びガストリン受容体拮抗剤として、あるいは Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 25, 9, 2292-2299, 1977（非特許文献 4）に抗炎症特性を有する化合物として開示があるが、いずれも本発明にかかる血小板増多作用については全く触れられていない。

上記のような状況下、血小板減少症治療を目的とした、免疫原性が少なく経口投与可能な非ペプチド性 c-Mpl リガンドの開発が切望されている。

【特許文献 1】特開平 11-152276 号公報

【特許文献 2】国際公開第 99/11262 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 00/35446 号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第 98/09967 号パンフレット

【特許文献 5】特開平 10-212289 号公報

【特許文献 6】特開 2000-44562 公報

【特許文献 7】国際公開第 01/07423 号パンフレット

【特許文献 8】国際公開第 01/53267 号パンフレット

【特許文献 9】特許第 3199451 号公報



【非特許文献 1】ネイチャー (Nature)、1994 年、第 369 号、p.568-571

【非特許文献 2】ブラッド (Blood)、2001 年、第 98 巻、p.3241-3248

【非特許文献 3】ブラッド (Blood)、2002 年、第 99 巻、p.2599-2602

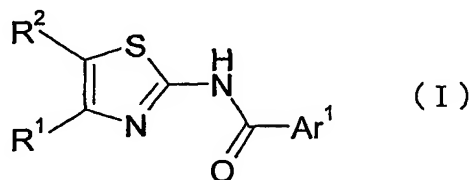
【非特許文献 4】ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレチン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)、1977 年、第 25 巻、第 9 号、p.2292-2299

## 発明の開示

本発明者等は、血小板増多作用を有する化合物について鋭意研究し、新規な 2-アシルアミノチアゾール誘導体が優れた血小板増多作用を有することを見だし、本発明を完成させた。

即ち、本発明によれば、以下の (1) ~ (17) が提供される。

(1) 式 (I) で示される 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする血小板増多剤。

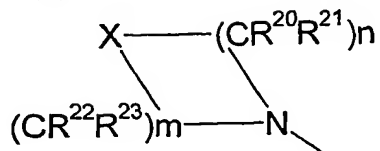


[式中の記号は以下の意味を示す。]

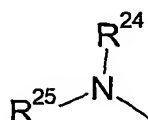
Ar<sup>1</sup> : それぞれ置換されていてもよいアリール、単環芳香族ヘテロ環、又は二環系縮合ヘテロ環 (但し、R<sup>1</sup> が低級アルキル、-CO-低級アルキル、-COO-低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、-OCO-低級アルキル及びハロゲンからなる群より選択される 1 つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくはピリジルであり、かつ、R<sup>2</sup> が下記式 (I I) で示される基であるとき ; 低級アルキル、-CO-低級アルキル、-COO-低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、-OCO-低級アルキル及びハロゲンからなる群より選択される 1 つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル若しくはピリジンを除く。 )。

R<sup>1</sup> : それぞれ置換されていてもよいアリール又は単環芳香族ヘテロ環。

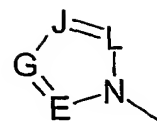
$R^2$ : 式 (I I)、式 (I I I) 又は式 (I V) で示される基。



(I I)



(I I I)



(I V)

[式中の記号は以下の意味を示す。

$n$ : 1~3 の整数。

$m$ : 1~3 の整数。

ここで、 $n$  又は  $m$  が 2 以上の整数である場合、 $\text{CR}^{20}\text{R}^{21}$  及び  $\text{CR}^{22}\text{R}^{23}$  はそれぞれ異なる基を示してもよい。

$\text{X}$ : O、S、N- $\text{R}^{26}$ 、C( $\text{R}^{27}$ )- $\text{R}^{28}$  で示される基。

E、G、J、L: それぞれ独立に N 又は C- $\text{R}^{29}$  で示される基 (但し、これらのうち少なくとも一つは C- $\text{R}^{29}$  を示す。)

$\text{R}^{20}$ 、 $\text{R}^{21}$ 、 $\text{R}^{22}$ 、 $\text{R}^{23}$ 、 $\text{R}^{26}$ 、 $\text{R}^{27}$ 、 $\text{R}^{28}$ 、 $\text{R}^{29}$ : 同一又は異なって、-H; -OH; -O-低級アルキル; 置換されていてもよい低級アルキル; 置換されていてもよいシクロアルキル; 置換されていてもよいアリール; 置換されていてもよいアリールアルキル; 置換されていてもよい芳香族ヘテロ環; 置換されていてもよい芳香族ヘテロ環アルキル; 置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環; 置換されていてもよい低級アルケニル; 置換されていてもよい低級アルキリデン; -COOH; -COO-低級アルキル; -COO-低級アルケニル; -COO-低級アルキレン-アリール; -COO-低級アルキレン-芳香族ヘテロ環; ハロゲン、-OH、-O-低級アルキル又は-O-アリールでそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル及びシクロアルキルからなる群より選択される 1 つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいカルバモイル若しくはアミノ; -NHCO-低級アルキル; 又はオキシ。

$\text{R}^{24}$ 、 $\text{R}^{25}$ : 同一又は異なって、-H、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、又は置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環。]]

なお、式 (I) で示される化合物における  $\text{Ar}^1$  として、 $\text{Ar}^1$  の中で好ましくは、それぞれ置換されていてもよいフェニル又は単環芳香族ヘテロ環であり;

その中でさらに好ましくは、それぞれ置換されていてもよいフェニル又はピリジルであり；

その中で特に好ましくは、2位及び6位が無置換であり、3位が-H、-F、-Cl又は-Brで置換されており、5位が-F、-Cl又は-Brで置換されており、4位が置換されているフェニル、あるいは、2位及び4位が無置換であり、5位が-F、-Cl又は-Brで置換されており、6位が置換されているピリジン-3-イルであり；

その中で最も好ましくは、 $-O-R^Y$ 、 $-NH-R^Y$ 、置換されていてもよいピペリジン-1-イル及び置換されていてもよいピペラジン-1-イルからなる群より選択される基で4位が置換されているフェニル、あるいは、 $-O-R^Y$ 、 $-NH-R^Y$ 、置換されていてもよいピペリジン-1-イル及び置換されていてもよいピペラジン-1-イルからなる群より選択される基で6位が置換されているピリジン-3-イルである。

ここで、「 $R^Y$ 」とは、-OH、-O-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、アリール、芳香族ヘテロ環、非芳香族ヘテロ環、及びハロゲンからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキルを示す（以下同様）。

また、式（I）で示される化合物における $R^1$ として、好ましくは、それぞれ置換されていてもよいフェニル又はチエニルであり；さらに好ましくは、ハロゲン及びトリフルオロメチルからなる群より選択される1以上の基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル又はチエニルであり；特に好ましくは、1つ乃至3つのハロゲンでそれぞれ置換されたフェニル又はチエニル（ハロゲンが2つ又は3つ置換する場合、同一のハロゲンでもそれぞれ異なるハロゲンでもよい）である。

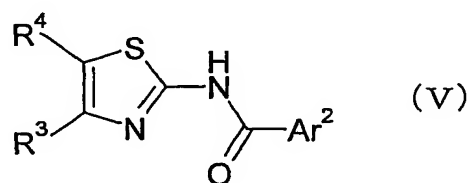
また、式（I）で示される化合物における $R^2$ として、好ましくは、式（I I）で示される基であり；さらに好ましくは、式（I I）で示される基のうち、 $n$ が2であり、 $m$ が2であり、 $X$ が $N-R^{26}$ 又は $C(R^{27})-R^{28}$ で示される基であり；特に好ましくは、4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル、4-プロピルピペリジン-1-イル、4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル、又は4-プロピルピペラジン-1-イルである。

(2)  $R^1$  が 1 つ乃至 3 つのハロゲンでそれぞれ置換されたフェニル又はチエニル (ハロゲンが 2 つ又は 3 つ置換する場合、同一のハロゲンでもそれぞれ異なるハロゲンでもよい) であり;  $R^2$  が (1) 記載の式 (I I) で示される基であり、 $n$  が 2 であり、 $m$  が 2 であり、 $X$  が  $N-R^{26}$  又は  $C(R^{27})-R^{28}$  で示される基であり;  $Ar^1$  がそれぞれ置換されていてもよいフェニル又はピリジルである (1) 記載の医薬組成物。

(3) 血小板減少症治療剤である (1) 又は (2) 記載の医薬組成物。

(4) c-Mpl リガンドである (1) 又は (2) 記載の医薬組成物。

(5) 式 (V) で示される 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



[式中の記号は以下の意味を示す。

$Ar^2$ : (1) 記載の  $Ar^1$  で示される基。但し、インドール-2-イルを除く。

$R^3$ : (1) 記載の  $R^1$  で示される基。

$R^4$ : (1) 記載の  $R^2$  で示される基。但し、式 (I V) で示される基を除く。]

なお、式 (V) で示される化合物における  $Ar^2$  として、 $Ar^2$  の中で好ましくは、それぞれ置換されていてもよいフェニル又は単環芳香族ヘテロ環であり;

その中でさらに好ましくは、それぞれ置換されていてもよいフェニル又はピリジルであり;

その中で特に好ましくは、2 位及び 6 位が無置換であり、3 位が -H、-F、-Cl 又は -Br で置換されており、5 位が -F、-Cl 又は -Br で置換されており、4 位が置換されているフェニル、あるいは、2 位及び 4 位が無置換であり、5 位が -F、-Cl 又は -Br で置換されており、6 位が置換されているピリジン-3-イルであり;

その中で最も好ましくは、 $-O-R^Y$ 、 $-NH-R^Y$ 、置換されていてもよいピペリジン-1-イル及び置換されていてもよいピペラジン-1-イルからなる群より選択される基で 4 位が置

換されているフェニル、あるいは、 $O-R^Y$ 、 $-NH-R^Y$ 、置換されていてもよいピペリジン-1-イル及び置換されていてもよいピペラジン-1-イルからなる群より選択される基で6位が置換されているピリジン-3-イルである。

また、式(V)で示される化合物における $R^3$ として、好ましくは、それぞれ置換されていてもよいフェニル又はチエニルであり；さらに好ましくは、ハロゲン及びトリフルオロメチルからなる群より選択される1以上の基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル又はチエニルであり；特に好ましくは、1つ乃至3つのハロゲンでそれぞれ置換されたフェニル又はチエニル（ハロゲンが2つ又は3つ置換する場合、同一のハロゲンでもそれぞれ異なるハロゲンでもよい）である。

また、式(V)で示される化合物における $R^4$ として、好ましくは、式(II)で示される基であり；さらに好ましくは、式(II)で示される基のうち、 $n$ が2であり、 $m$ が2であり、 $X$ が $N-R^{26}$ 又は $C(-R^{27})-R^{28}$ で示される基であり；特に好ましくは、4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル、4-プロピルピペリジン-1-イル、4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル、又は4-プロピルピペラジン-1-イルである。

(6)  $Ar^2$ がそれぞれ置換されていてもよいフェニル又は単環芳香族ヘテロ環である

(5) 記載の化合物。

(7)  $R^3$ がそれぞれ置換されていてもよいフェニル又はチエニルであり、 $R^4$ が(1)記載の式(II)で示される基であり、 $Ar^2$ がそれぞれ置換されていてもよいフェニル又はピリジルである(6)記載の化合物。

(8)  $n$ が2であり、 $m$ が2であり、 $X$ が $N-R^{26}$ 又は $C(-R^{27})-R^{28}$ で示される基である

(7) 記載の化合物。

(9)  $R^3$ が1つ乃至3つのハロゲンでそれぞれ置換されたフェニル又はチエニル（ハロゲンが2つ又は3つ置換する場合、同一のハロゲンでもそれぞれ異なるハロゲンでもよい）である(8)記載の化合物。

(10)  $R^4$ が4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル、4-プロピルピペリジン-1-イル、4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル、又は4-プロピルピペラジン-1-イルである(9)記載の化合物。

(1 1)  $\text{Ar}^2$  が、2 位及び 6 位が無置換であり、3 位が-H、-F、-Cl 又は-Br で置換されており、5 位が-F、-Cl 又は-Br で置換されており、4 位が置換されているフェニル；あるいは、2 位及び 4 位が無置換であり、5 位が-F、-Cl 又は-Br で置換されており、6 位が置換されているピリジン-3-イル；である (1 0) 記載の化合物。

(1 2)  $\text{Ar}^2$  が、 $-\text{O}-\text{R}^Y$ 、 $-\text{NHR}^Y$ 、置換されていてもよいピペリジン-1-イル及び置換されていてもよいピペラジン-1-イルからなる群より選択される基で 4 位が置換されているフェニル；あるいは、 $-\text{O}-\text{R}^Y$ 、 $-\text{NHR}^Y$ 、置換されていてもよいピペリジン-1-イル及び置換されていてもよいピペラジン-1-イルからなる群より選択される基で 6 位が置換されているピリジン-3-イル；である (1 1) 記載の化合物。

(1 3) (5) 乃至 (1 2) のいずれかに記載の化合物のうち、化合物群 X 及び化合物群 Y からなる群より選択される化合物又はその製薬学的に許容される塩。好ましくは、化合物群 X から選択される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

ここで、「化合物群 X」とは、

N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-3-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアミド、

3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド、

N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-プロピルピペリジノ)チアゾール-2-イル]-2-メトキシニコチンアミド、

N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]イソキノリン-6-カルボキサミド、

3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-プロピルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド、

5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)ニコチンアミド、

5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]ニコチンアミド、

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸、

1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-プロピルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸、

N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(4-シアノピペリジノ)-3,5-ジフルオロベンズアミド、

1-(2-クロロ-4-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸、

1-(2-クロロ-4-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-6-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸、

1-(2-クロロ-4-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-プロピルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド、

5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-(4-ヒドロキシメチルピペリジノ)ニコチンアミド、

1-(3-クロロ-5-{[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸、

1-(3-クロロ-5-{[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸、

5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-{4-[(2-メトキシエチル)カルバモイル]ピペリジノ}ニコチンアミド、

5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-{4-[(3-メトキシプロピル)カルバモイル]ピペリジノ}ニコチンアミド、及び、

5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-[4-(モルホリノカルボニル)ピペリジノ]ニコチンアミドからなる化合物群であり、「化合物群 Y」とは、

N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール

-2-イル]-2-メトキシイソニコチンアミド、  
3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(2-メトキシエトキシ)ベンズアミド、  
N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]キノリン-6-カルボキサミド、  
3-クロロ-N-[4-(5-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド、  
3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-5-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド、  
3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)ベンズアミド、  
3,5-ジクロロ-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド、  
3-ブromo-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド、  
N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-カルボキサミド、  
3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-ヒドロキシベンズアミド、  
(+)-5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ニコチンアミド、  
5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-(4-ヒドロキシピペリジノ)ニコチンアミド、  
5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-プロピルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ニコチンアミド、  
5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-プロピルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-(4-ヒドロキシピペリジノ)ニコチンアミド、



5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-(3-オキソピペラジン-1-イル)ニコチンアミド、

6-(4-カルバモイルピペリジノ)-5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]ニコチンアミド、

(±)-5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ]ニコチンアミド、

(±)-5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-[(テトラヒドロ-3-フリル)メトキシ]ニコチンアミド、

6-(4-カルバモイルピペリジノ)-5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-プロピルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]ニコチンアミド、

3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(4-ヒドロキシピペリジノ)ベンズアミド、

1-(2-ブロモ-4-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸、

1-(2-ブロモ-4-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-(4-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2,6-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸、

3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(4-シアノピペリジノ)ベンズアミド、

1-(4-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2,6-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド、

3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-プロピルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(4-ヒドロキシピペリジノ)ベンズアミド、

1-(2-クロロ-4-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド、

1-(2-クロロ-4-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-プロピルピペラジン-1-イル)チア

ゾール-2-イル]カルバモイル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸、  
3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(4-シアノピペリジノ)-5-フルオロベンズアミド、  
1-(2-クロロ-4-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-6-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド、  
1-(3-クロロ-5-{[4-(3-クロロフェニル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸、  
5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-(5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル)ニコチンアミド、  
[1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)ピペリジン-4-イル]酢酸、  
5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-{4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]ピペリジノ}ニコチンアミド、  
5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-{4-[(メチルアミノ)カルボニル]ピペリジノ}ニコチンアミド、  
[4-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]酢酸、  
6-[4-(アセチルアミノ)ピペリジノ]-5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]ニコチンアミド、  
3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-5-フルオロ-4-[4-(メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、  
[4-(2-クロロ-4-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-6-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]酢酸、  
3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-5-フルオロ-4-(4-スルファモイルピペラジン-1-イル)ベンズアミド、

4-[4-(カルバモイルメチル)ピペラジン-1-イル]-3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-5-フルオロベンズアミド、

5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-[4-(プロピルカルバモイル)ピペリジノ]ニコチンアミド、及び、

5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-{4-[(2-エトキシエチル)カルバモイル]ピペリジノ}ニコチンアミドからなる化合物群である。

(14)(5)乃至(13)のいずれかに記載の化合物を有効成分とする医薬組成物。

(15)血小板増多剤である(14)記載の医薬組成物。

(16)血小板減少症治療剤である(14)記載の医薬組成物。

(17) c-Mpl リガンドである(14)記載の医薬組成物。

本発明化合物の化学構造上の特徴は、2位がアシルアミノ基で置換され、5位が直接窒素原子で置換されている2-アシルアミノチアゾール誘導体である点にある。また、本発明化合物の薬理学上の特徴は、ヒト c-mpl-Ba/F3 細胞増殖活性、ヒト CD34<sup>+</sup>細胞の巨核球への分化促進活性、及びマウス経口投与試験における良好な経口活性を示し、その結果、血小板増多作用を有する点にある。

式(I)又は式(V)で示される化合物について、さらに説明すると次の通りである。

本明細書中、「低級」なる語は、特に断らない限り炭素数1乃至6個の直鎖状又は分枝状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル」とは、C<sub>1-6</sub>のアルキルを示し、具体的には例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが挙げられ、好ましくはC<sub>1-3</sub>アルキルのメチル、エチル、プロピル、イソプロピルである。

「低級アルケニル」とは、C<sub>2-6</sub>のアルケニルを示し、具体的には例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルが挙げられ、好ましくはC<sub>2-3</sub>アルケ

ニルのエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、3-プロペニルである。

「低級アルキリデン」とは、 $C_{1-6}$  のアルキリデンを示し、具体的には例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデンが挙げられ、好ましくは  $C_{1-3}$  アルキリデンのメチリデン、エチリデン、1-プロピリデン、2-プロピリデンである。

「低級アルキレン」とは、 $C_{1-6}$  アルキルの 2 価基であり、好ましくは  $C_{1-4}$  アルキレンのメチレン、エチレン、トリメチレン、メチルエチレン、テトラメチレン、ジメチルメチレン、ジメチルエチレンである。

「シクロアルキル」とは、 $C_{3-8}$  の炭素環を意味し、これらは部分的に不飽和結合を有していてもよい。従って、具体的には例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、シクロブテニル、シクロヘキセニル、シクロオクタジエニルが挙げられる。

「アリール」とは、 $C_{6-14}$  の単環乃至 3 環の芳香環を意味し、好ましくはフェニル、ナフチルであり、さらに好ましくはフェニルである。

「アリールアルキル」とは、上記「低級アルキル」に上記「アリール」が置換した基を意味し、具体的には例えばベンジル、1-フェネチル、2-フェネチル、ナフチルメチル、1-ナフチルエチル、2-ナフチルエチルが挙げられる。

「単環芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素、硫黄を含んでいてもよい 5~6 員環芳香族ヘテロ環又はそれらの部分的に水素化された環の 1 価基を意味し、具体的には例えばチエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニルが挙げられる。

「二環系縮合ヘテロ環」とは、アリール若しくは単環芳香族ヘテロ環と縮合した、窒素、酸素、硫黄を含んでいてもよい芳香族ヘテロ環又はそれらの部分的に水素化された環の 1 価基を意味し、具体的には例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノリジニル、フタラジニル、

ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリジル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル、インドリニル、イソインドリニル、1,2-ジヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジニル、1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジニル、クロマニル、イソクロマニル、ベンゾオキシラニル、ベンゾジオキシラニル、ベンゾジオキサニル等が挙げられる。

「芳香族ヘテロ環」とは、上記「単環芳香族ヘテロ環」及び「二環系縮合ヘテロ環」を合わせたものを意味する。

「芳香族ヘテロ環アルキル」とは、上記「低級アルキル」に上記「芳香族ヘテロ環」が置換した基を意味し、具体的には例えばチエニルメチル、フリルメチル、ピリジルメチル、チアゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イミダゾリルメチル、チエニルエチル、フリルエチル、ピリジルエチル等が挙げられる。

「非芳香族ヘテロ環」とは、アリール若しくは単環芳香族ヘテロ環と縮合していてもよい、窒素、酸素、硫黄からなる群より選択された同一又は異なるヘテロ原子を1個以上有する縮合していてもよい非芳香族複素環の1価基を意味し、具体的には例えばアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、アゼピニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、インドリニル、イソインドリニル等が挙げられる。

「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が挙げられる。

「リガンド」とは、酵素、レセプター、蛋白質等と結合する低分子物質を指し、アゴニスト、アンタゴニストが含まれ、好ましくはアゴニストである。

本明細書において「置換されていてもよい」の語の許容される置換基としては、それぞれの基の置換基として通常用いられる置換基であればいずれでもよく、各々の基に1つ以上置換基を有していてもよい。

R<sup>1</sup>における「それぞれ置換されていてもよいアリール又は単環芳香族ヘテロ環」、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>26</sup>、R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup>、R<sup>29</sup>における「置換されていてもよいシクロアル

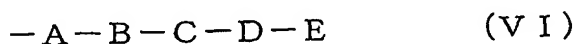
キル」「置換されていてもよいアリール」「置換されていてもよいアリールアルキル」「置換されていてもよい芳香族ヘテロ環」「置換されていてもよい芳香族ヘテロ環アルキル」「置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環」及び  $R^{24}$ 、 $R^{25}$  における「置換されていてもよいシクロアルキル」「置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環」において許容される置換基としては、以下の (a) 乃至 (h) に示される基が挙げられる。ここで、「 $R^Z$ 」とは、-OH、-O-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アリール、芳香族ヘテロ環及びハロゲンからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキルを示す（以下同様）。

- (a) ハロゲン；
- (b) -OH、-O- $R^Z$ 、-O-アリール、-OCO- $R^Z$ 、オキソ (=O)；
- (c) -SH、-S- $R^Z$ 、-S-アリール、-SO- $R^Z$ 、-SO-アリール、-SO<sub>2</sub>- $R^Z$ 、-SO<sub>2</sub>-アリール、1つ又は2つの  $R^Z$  で置換されていてもよいスルファモイル；
- (d) 1つ又は2つの  $R^Z$  で置換されていてもよいアミノ、-NHCO- $R^Z$ 、-NHCO-アリール、-NHCO<sub>2</sub>- $R^Z$ 、-NHCONH<sub>2</sub>、-NHSO<sub>2</sub>- $R^Z$ 、-NHSO<sub>2</sub>-アリール、-NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、ニトロ；
- (e) -CHO、-CO- $R^Z$ 、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>- $R^Z$ 、1つ又は2つの  $R^Z$  で置換されていてもよいカルバモイル、シアノ；
- (f) -OH、-O-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、ハロゲン及び  $R^Z$  からなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくはシクロアルキル；
- (g) -OH、-O-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、ハロゲン及び  $R^Z$  からなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環；
- (h) 上記 (a) 乃至 (g) に示される置換基より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキル。

$R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{29}$  における「置換されていてもよい低級アル

キル」「置換されていてもよい低級アルケニル」「置換されていてもよい低級アルキリデン」及び $R^{24}$ 、 $R^{25}$ における「置換されていてもよい低級アルキル」において許容される置換基としては、上記(a)乃至(g)に示される基が挙げられる。

$Ar^1$ における「それぞれ置換されていてもよいアリール、単環芳香族ヘテロ環又は二環系縮合ヘテロ環」において許容される置換基としては、オキソ（但し、オキソは二環系縮合ヘテロ環にのみ許容される）；及び一般式(VI)で示される基が挙げられる。



[式中の記号は以下の意味を示す。

- A-： 単結合、又は置換されていてもよい環状アミンジイル（但し、窒素原子で置換しているものに限る）。
- B-： 単結合、-O-、-NH-、-N( $R^Z$ )-、-NHCO-、-CO-、-CONH-、又は-CON( $R^Z$ )-。
- C-： 単結合；又はハロゲン及び-OHからなる群より選択される1以上の基でそれぞれ置換されていてもよい低級アルキレン若しくは低級アルケニレン。
- D-： 単結合、-NHCO-、-NH $SO_2$ -、-CO-、又は- $SO_2$ -。
- E-： -H；ハロゲン；-OH；-O $R^Z$ ；-O-CO- $R^Z$ ；1つ若しくは2つの $R^Z$ で置換されていてもよいアミノ；- $R^Z$ ；シアノ；それぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環。

但し、一般式(VI)で示される基として、-CH $_2$ -（非芳香族ヘテロ環）、-CH=（非芳香族ヘテロ環）を除き（但し、いずれも、該非芳香族ヘテロ環の炭素原子でメチンに置換しているものに限る）；

$Ar^1$ がそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくは単環芳香族ヘテロ環である場合には、さらに、-A-及び-B-が単結合であり、-C-が単結合若しくはハロゲン及び-OHからなる群より選択される1以上の基でそれぞれ置換されていてもよいエチレン若しくはビニレンであり、-D-が-CO-である基；-A-及び-B-が単結合であり、-C-が単結合若しくはハロゲン及び-OHからなる群より選択される1以上の基でそれぞれ置換されていてもよいエチレン若しくはビニレンであり、-D-が- $SO_2$ -であり、-E-が1つ若しくは

2つの  $R^2$  で置換されていてもよいアミノである基；-A-及び-B-が単結合であり、-C-が単結合若しくはハロゲン及び-OH からなる群より選択される1以上の基でそれぞれ置換されていてもよいエチレン若しくはビニレンであり、-D-が単結合であり、-E がそれぞれ置換されていてもよいアリール、部分的に水素化されていない単環芳香族ヘテロ環、若しくは部分的に水素化されていない単環芳香族ヘテロ環と縮合している環の1価基である基；-A-が単結合であり、-B-が-CO-である基；-A-、-B-、-C-及び-D-が単結合であり、-E がそれぞれ置換されていてもよいアリール、部分的に水素化されていない単環芳香族ヘテロ環、若しくは部分的に水素化されていない単環芳香族ヘテロ環と縮合している環の1価基である基；を除く。]

なお、-A-における「環状アミンジイル（但し、窒素原子で置換しているものに限る）」とは、縮合環及びスピロ環を含み、少なくとも1つの窒素原子を有し、さらに窒素、酸素、硫黄からなる群より選択された同一又は異なるヘテロ原子を1個以上有していてもよい環員数3～8（縮合環又はスピロ環の場合、環員数は5～15）の芳香族若しくは非芳香族環状アミンの2価基を意味し、少なくとも1つ有する窒素原子が直接  $Ar^1$  に置換している基を示す。具体的には例えば、アゼピン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、アゼパン、ジアゼパン、N-メチルジアゼパン、モルホリン、チオモルホリン、イソインドリン、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン、1-オキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン、1-オキサ-8-アザスピロ[4,5]ウンデカン等の2価基が挙げられる。

-A-における「置換されていてもよい環状アミンジイル」及び、-E における「それぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環」において許容される置換基としては、上記（a）乃至（h）に示される基、及び上記（a）乃至（g）に示される基で置換されていてもよい低級アルキリデンが挙げられる。

一般式（I）又は（V）で示される本発明の化合物には、置換基の種類によっては、不斉炭素原子を含む場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものをすべて包含する。また、本発明化合物



は互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が含有される。このような互変異性体として、例えば2-ヒドロキシピリジンと2-ピリドン間の互変異性体が挙げられる。また、ラベル体、即ち、本発明化合物の1つ以上の原子を放射性同位元素若しくは非放射性同位元素で置換した化合物も本発明に包含される。

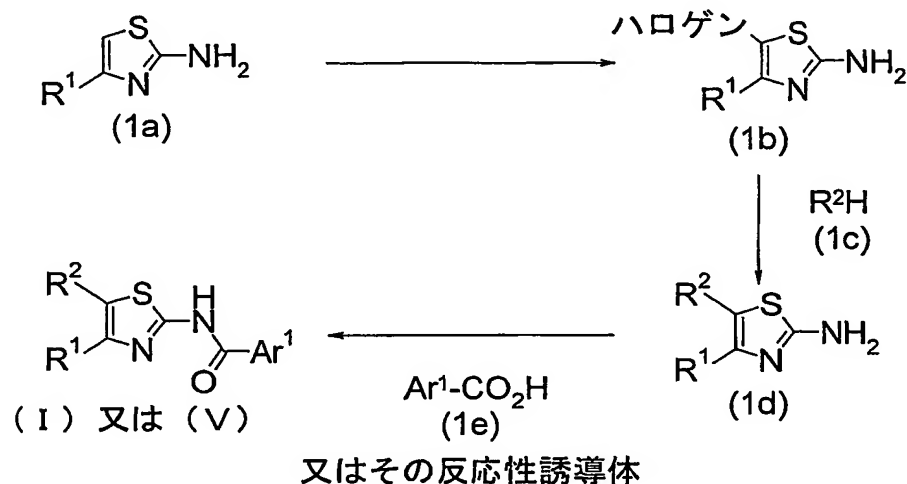
また、本発明の化合物は、塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容される塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸又はグルタミン酸などの有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の金属を含む無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は本発明化合物及びその製薬学上許容される塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形を有する物質も包含する。なお、本発明化合物には、生体内において代謝されて前記一般式(I)又は(V)を有する化合物又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。本発明のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161(1985)に記載されている基や、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻 分子設計163-198ページに記載されている基が挙げられる。

## 製造法

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。以下に代表的な製法を例示する。なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水

酸基やカルボキシル基、アミノ基などを挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウツツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

(第1製法)



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Ar<sup>1</sup>は前記と同様の意味を示す。以下同様。)

本製法は、化合物 (1e) 又はその反応性誘導体と、化合物 (1d) 又はその塩とを、常法によりアミド化し、必要により保護基を除去することにより、本発明化合物 (I) 又は (V) を製造する方法である。

化合物 (1e) の反応性誘導体としては、メチルエステル、エチルエステル、tert-ブチルエステルなどの通常のエステル；酸クロライド、酸ブロマイドの如き酸ハライド；酸アジド；N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、p-ニトロフェノールやN-ヒドロキシスクシンイミド等との活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸、p-トルエンスルホン酸などとの混合酸無水物等が挙げられる。

また、化合物 (1e) を遊離酸で反応させるとき、あるいは活性エステルや酸ハライドを単離せずに反応させるときなどは、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (WSC·HCl) などの縮合剤、ピリジン溶媒中オキシ塩化リンを用いて反応させるのが好適である。

反応は使用する反応性誘導体や縮合剤によっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；エーテル、テトラヒドロフラン (THF) などのエーテル類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) やジメチルスルホキシド (DMSO) などの反応に不活性な有機溶媒中、冷却化、冷却乃至室温下あるいは室温乃至加熱下に行われる。

なお、反応に際して、化合物 (1e) を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピコリン、ルチジンなどの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、ピリジン塩酸塩、ピリジン p-トルエンスルホン酸塩、N,N-ジメチルアニリン塩酸塩などの弱塩基と強酸からなる塩を用いてもよい。ピリジンは溶媒とすることもできる。

特に、アセトニトリル、DMF 等の溶媒中、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン等の塩基を用いて、又はピリジンを溶媒として用いて反応させるのが好適である。

この反応に用いられる原料化合物 (1d) は、化合物 (1a) の 5 位をハロゲン化することにより化合物 (1b) を合成し、次いで化合物 (1c) を作用させることにより製造できる (必要なら任意の段階で保護基を除去する)。なお、化合物 (1b) は単離することなく次の反応に用いることもできる。

ハロゲン化の工程で用いられるハロゲン化剤としては、芳香環上水素のハロゲン置換反応に通常用いられるハロゲン化剤であればいずれでもよく、塩素、臭素などのハロゲン単体や、ジオキサジブロミド、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド、ピリジニウムヒドロブロミドペルブロミド、ピロリドンヒドロトリブロミドなどのピリジン、 $\alpha$ -ピロリドン、4級アンモニウム、ジオキサン等の過臭化物等が好適に用いられるが、N-ブロモコハク酸イミドやN-クロロコハク酸イミド等のイミド系ハロゲン化剤、塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素酸、臭化銅(II)、塩化銅(II)等のハロゲン化銅(II)等の金属試薬を用いることもできる。

ハロゲン化剤としてハロゲン単体若しくは過臭化物を用いる場合は、ハロゲン化炭

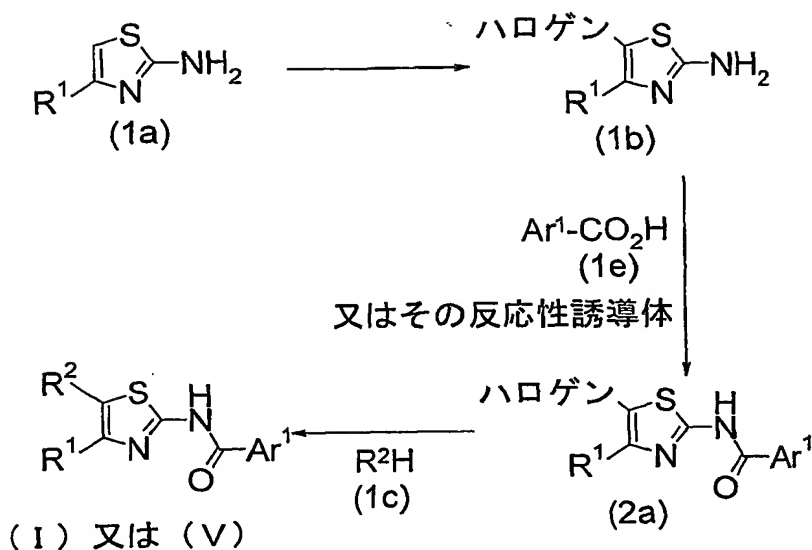
化水素類；エーテル類；メタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、2-プロパノール、エチレングリコール等のアルコール類；芳香族炭化水素類；酢酸；酢酸エチル (EtOAc) 等のエステル類などの反応に不活性な有機溶媒中において化合物 (1a) に作用させればよい。このとき、必要により少量のハロゲン化水素などの触媒の存在下で行ってもよく、反応温度は-30 °C乃至使用する溶媒の還流温度で行うのが好ましい。

ハロゲン化剤として、ハロゲン化水素を用いる場合には、その酸性溶液若しくは水酸化ナトリウム水溶液等の塩基性溶液中において化合物 (1a) に作用させることにより行うことができ、このときの反応温度は-30 °C乃至使用する溶媒の還流温度で行うのが好ましい。また、金属試薬を用いる反応は、通常、化合物 (1a) をハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、芳香族炭化水素類、酢酸、エステル類などの反応に不活性な有機溶媒又は水又はこれらの混合溶媒に溶解し試薬を作用させ、必要により少量のハロゲン化水素などの触媒の存在下で、室温乃至加熱下を実施するのが有利である。

このようにして得られた化合物 (1b) に対し、DMF、N-メチル-2-ピロリドン、DMSO 等の非プロトン性極性溶媒、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類などの反応に不活性な有機溶媒又は水又はこれらの混合溶媒中、化合物 (1c) を作用させることにより、化合物 (1d) が合成される。このときの反応温度は室温乃至使用する溶媒の還流温度で行うのが好ましい。

なお、反応に際して、化合物 (1c) を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジエチルイソプロピルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピコリン、ルチジンなどの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

## (第2製法)



本製法は、第1製法に示した方法で合成される化合物(1b)と化合物(1e)又はその反応性誘導体とを常法によりアミド化し、化合物(2a)を合成し、次いで化合物(1c)を作用させ、必要により保護基を除去することにより、本発明化合物(I)又は(V)を製造する方法である。

いずれの工程も第1製法に示した方法を適用することができる。

さらに、式(I)又は式(V)で示されるいくつかの化合物は、以上のように得られた化合物から公知のアルキル化、アシル化、置換反応、酸化、還元、加水分解等、当業者が通常採用しうる工程を任意に組み合わせることにより製造することもできる。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用して常法により単離できる。例えばラセミ混合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法などの一般的なラセミ体分割法により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオ混合物は、例えば分別結晶化又は各種クロマトグラフィーなどにより分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

## 産業上の利用可能性

本発明の化合物及びその塩は優れた血小板増多作用を有する。従って、本発明化合物は再生不良性貧血、骨髓異形成症候群における血小板減少症、悪性腫瘍の化学療法、放射線療法による血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病、肝疾患における血小板減少症、HIV による血小板減少症等、種々の血小板減少症の治療及び／又は予防に有用であり、また、化学療法や放射線療法により血小板減少が生じる可能性がある場合、それらの療法を施す前にあらかじめ投与しておくこともできる。

本発明化合物の薬理作用は以下の試験により確認された。

## (i) ヒト c-mpl-Ba/F3 細胞増殖試験

96 ウェルマイクロプレートに、 $2 \times 10^5$  cells/ml のヒト c-mpl-Ba/F3 細胞を、各濃度の被験化合物を添加した 10%牛胎児血清含有 RPMI1640 培地 (100  $\mu$ l/ウェル) にて 37 °C で培養した。培養開始 24 時間後に WST-1/1-methoxy PMS (細胞計測キット, 同仁) の 10  $\mu$ l/ウェルを添加した。添加直後及び 2 時間後に A450/A650 の吸光度をマイクロプレートリーダー (Model 3350: Bio-Rad) にて測定し、2 時間での吸光度の増加を各被験化合物の増殖活性とした。その結果を表 1 に示す。

なお、表中の語句は以下の意味を示す。

pot. : 実施例 9 の化合物 (実施例 9 の化合物及び rhTPO においては rhTPO) の最大細胞増殖活性値の 30%の細胞増殖を促進する被験化合物濃度。

Efficacy : 実施例 9 の化合物 (実施例 9 の化合物及び rhTPO においては rhTPO) の最大細胞増殖活性値を 100%としたときの被験化合物の最大細胞増殖活性値。

(表 1) 本発明化合物のヒト c-mpl-Ba/F3 細胞増殖作用

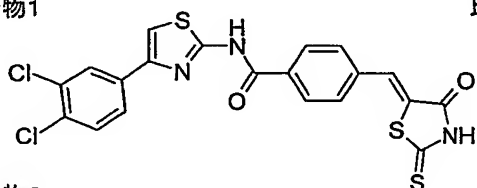
| 被験化合物  | pot. [nM] | Efficacy [%] |
|--------|-----------|--------------|
| 実施例9   | 10        | 87           |
| 実施例16  | 2.4       | 93           |
| 実施例66  | 14        | 99           |
| 実施例103 | 18        | 97           |
| 実施例214 | 15        | 106          |
| 実施例250 | 6.7       | 87           |

(表 1 続き)

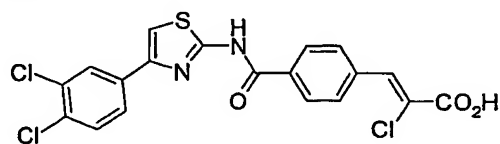
| 被験化合物  | pot. [nM] | Efficacy [%] |
|--------|-----------|--------------|
| 実施例272 | 3.3       | 96           |
| 実施例276 | 8.7       | 100          |
| 実施例280 | 4.9       | 107          |
| 実施例328 | 9.0       | 88           |
| 比較化合物1 | 4.4       | 101          |
| 比較化合物2 | 2.1       | 96           |
| 比較化合物3 | 6.9       | 96           |
| rhTPO  | 0.012     | 100          |

表中、比較化合物 1 とは、上記特許文献 7 記載の化合物番号 A-1 の化合物であり、比較化合物 2 とは、上記特許文献 8 記載の化合物番号 A-14 の化合物であり、比較化合物 3 とは、上記特許文献 8 記載の化合物番号 J-14 の化合物である。比較化合物 1 ～ 3 の構造を以下に示す。

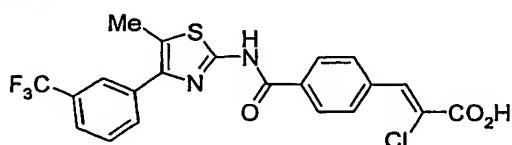
比較化合物1



比較化合物2



比較化合物3



上記の結果より、本発明化合物がヒト c-Mpl を介した Ba/F3 細胞増殖作用を有することが確認された。

#### ( i i ) 巨核球コロニー形成促進作用測定試験

ヒト CD34<sup>+</sup>細胞を MegaCult™-C (StemCell Technologies 社) を用いて 2 well chamber スライドにて被験物質存在下で 10-14 日間、37 °C で培養した。添付の説明書に従って、脱水、固定した後、抗 glycoprotein IIb/IIIa 抗体にて染色した。染色された巨核球細胞の 3 個以上の集団を 1 コロニーとし、1 well あたりのコロニー数を顕鏡にて測定した。各被験化合物の EC<sub>30</sub> 値を用量曲線より算出した。

その結果、実施例 9 の化合物の  $EC_{30}$  値は 12 nM、実施例 66 の化合物の  $EC_{30}$  値は 47 nM、実施例 250 の化合物の  $EC_{30}$  値は 26 nM であった。

以上の結果、本発明化合物は優れた巨核球コロニー形成促進作用を有することが確認された。

#### (iii) マウス経口投与試験

雄性 ICR マウスに、0.5%メチルセルロース水溶液にて溶解若しくは懸濁させた被験化合物を、100 mg/kg 又は 10 mg/kg を経口投与した。投与 2 時間後に、腹部下大静脈より 1/10 容 3.8%クエン酸ナトリウムを抗凝固剤として採血した。12,000 rpm で 3 分間遠心分離して得られた血漿を 56 °C で 30 分間加温したものを (1) 記載のヒト c-mpl-Ba/F3 細胞増殖試験の系に最終濃度 10%血漿になるように添加し、細胞増殖活性を測定した。各被験化合物の最大の細胞増殖活性を 100%としたときの各血漿の細胞増殖活性 (%) を求めた。その結果を表 2 に示す。

(表 2) 被験化合物を経口投与した後の血漿のヒト c-mpl-Ba/F3 細胞増殖活性

| 被験化合物   | 投与量 [mg/kg p.o.] | 細胞増殖活性 [%] |
|---------|------------------|------------|
| 実施例 16  | 10               | >80%       |
| 実施例 66  | 10               | 61%        |
| 実施例 214 | 10               | >80%       |
| 実施例 250 | 10               | >80%       |
| 実施例 272 | 10               | >80%       |
| 実施例 276 | 10               | >80%       |
| 実施例 280 | 10               | >80%       |
| 実施例 328 | 10               | >80%       |
| 比較化合物 1 | 100              | <10%       |
| 比較化合物 2 | 100              | <10%       |
| 比較化合物 3 | 100              | <10%       |

上記の結果より、本発明化合物がマウスにて経口活性を有することが確認された。特に、比較化合物では、100 mg/kg においても経口活性を示さなかったのにもかかわらず、本発明化合物では、10 mg/kg においても良好な経口活性を有することが見出されたことは極めて意外であり、これはチアゾール 5 位の直接結合する窒素原子の導



入により達成されたものと考えられる。なお、比較化合物 2 及び比較化合物 3 では、実施例化合物と同じ投与量(10 mg/kg p.o.)においても細胞増殖活性は<10%であった。

また、ヒト造血幹細胞を移植後、ヒト血小板産生が認められたマウスに対し、本発明化合物を投与することにより、血小板増多活性が認められることが確認された。

本発明の医薬は、一般式 (I) 又は (V) で示される本発明化合物の 1 種又は 2 種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用単体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、静注、筋注等の注射剤、又は座剤、経鼻、経粘膜、経皮などによる非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1 種又は 2 種以上の活性物質が、少なくとも 1 種の不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤等を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性のフィルムで被覆してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール

類、ポリソルベート 80 等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、例えばラクトースのような安定剤、例えばグルタミン酸やアスパラギン酸のような溶解補助剤等のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

通常経口投与の場合、1 日の投与量は、体重あたり約 0.0001～50 mg/kg、好ましくは約 0.001～10 mg/kg が適当で、さらに好ましくは 0.01～1 mg/kg が適当であり、これを 1 回であるいは 2 乃至 4 回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1 日の投与量は体重あたり約 0.0001～1 mg/kg、好ましくは約 0.0001～0.1 mg/kg が適当で、1 日 1 回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物の公知物からの製造法を参考例として説明する。

#### 参考例 1

4-クロロ-2-アセチルチオフェン 4.18 g、ジエチルエーテル 30 ml の溶液に氷冷下にて臭素 1.5 ml を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加え分液し、得られる有機層を飽和食塩水 (brine) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去しブロム体を得た。ブロム体の EtOH 30 ml の溶液に室温でチオ尿素 2.1 g を加え、80 °C にて一晩攪拌した。析出する固体をろ過し得られる溶液を減圧留去しクロロホルムを加えた後、炭酸カリウム水溶液 (aq)、brine で有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をヘキサン : EtOAc = 1 : 1 の溶液で洗浄し、2.57 g の 2-アミノ-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾールを得た。

上記参考例 1 の方法と同様にして表 3 に示す参考例 2～8 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

なお、表中の記号は以下の意味を示す（以下同様）。

Rf：参考例番号、

Data：物理学的データ (MS：FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>；MN：FAB-MS(M-H)<sup>-</sup>；MM：FAB-MS(M)<sup>+</sup>；

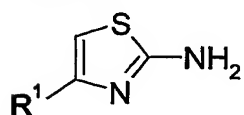
NMR：(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Si を内部標準とし、特に記載がない場合は DMSO-*d*<sub>6</sub> を測定溶媒とする <sup>1</sup>H-NMR におけるピークの δ (ppm))、

structure：化学構造、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Ar：一般式中の置換基 (Me：メチル、Et：エチル、nPr：ノルマルプロピル、nBu：ノルマルブチル、tBu：ターシャリーブチル、cHex：シクロヘキシル、cHep：シクロヘプチル、allyl：アリル、Ph：フェニル、Bn：ベンジル、cyano：シアノ、Ac：アセチル、Boc：tert-ブチルオキシカルボニル、Fur：フラニル、The：チエニル、azet：アゼチジン-1-イル、pyrr：ピロリジン-1-イル pipe：ピペリジン-1-イル、pipa：ピペラジン-1-イル、mor：モルホリン-4-イル、tmor：チオモルホリン-4-イル、imid：イミダゾール-1-イル、TBS：ターシャリーブチルジメチルシリル。置換基の前の数字は置換位置を示し、従って、例えば 5-Cl-3-The は 5-クロロチオフェン-3-イルを、4-cHex-pipa は 4-シクロヘキシルピペラジン-1-イルを示す)、

を示す。

(表 3)



| Rf | R <sup>1</sup> | Data    |
|----|----------------|---------|
| 1  | 4-Cl-2-The     | MS;217. |
| 2  | 5-Cl-3-The     | MS;217. |
| 3  | 5-F-2-The      | MS;201. |
| 4  | 3-F-2-The      | MS;201. |
| 5  | 5-Me-2-The     | MS;197. |
| 6  | 4-Me-2-The     | MS;197. |
| 7  | 4-F-5-Cl-2-The | MS;235. |
| 8  | 4-F-2-The      | MS;201. |

## 参考例 9

2-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール 6.0 g、THF 100 ml の溶液に臭素 1.60 ml を滴下し、室温にて 90 分間攪拌した。反応液を留去後、DMF 100 ml、1-シクロヘキシルピペラジン 10.4 g、トリエチルアミン 17.2 ml を加え 90 °Cにて 31 時間攪拌した。反応液を減圧留去し飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq を加えた後、クロロホルムにて抽出、brine で有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム-MeOH=100：1～100：3）にて精製し、11.26 g の 2-アミノ-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾールを得た。

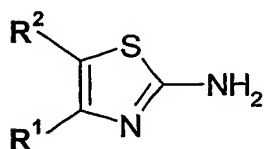
上記参考例 9 の方法と同様にして表 4 に示す参考例 10～40 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

## 参考例 41

参考例 1 の化合物 0.5 g、DMF 5 ml の溶液に氷冷下にて N-ブロモスクシンイミド 0.45 g を加え、同温にて 50 分間攪拌した。反応液にシクロヘキシルピペラジン 0.6 g、トリエチルアミン 0.6 ml を順に加え、70°Cにて 3 日間攪拌した。反応液を減圧留去しクロロホルムを加えた後、炭酸カリウム aq、brine で有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc=1：1）にて精製し、300 mg の 2-アミノ-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾールを得た。

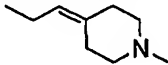
上記参考例 41 の方法と同様にして表 4 に示す参考例 42～71 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

(表 4)



| Rf | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | Data    |
|----|----------------|----------------|---------|
| 9  | 4-F-Ph         | 4-cHex-pipa    | MS;361. |
| 10 | 4-F-Ph         | 4-nPr-pipe     | MS;320. |

(表 4 続き)

| Rf | R <sup>1</sup>          | R <sup>2</sup>  | Data        |
|----|-------------------------|---|-------------|
| 11 | 4-F <sub>3</sub> C-Ph   | 4-cHex-pipa   | MS;411.     |
| 12 | 4-O <sub>2</sub> N-Ph   | 4-cHex-pipa   | MS;388.     |
| 13 | 4-Me <sub>2</sub> N-Ph  | 4-cHex-pipa   | MS;386.     |
| 14 | 4-cyano-Ph              | 4-cHex-pipa   | MS;368.     |
| 15 | 4-EtO <sub>2</sub> C-Ph | 4-cHex-pipa   | MS;415.     |
| 16 | 3-F <sub>3</sub> C-Ph   | 4-cHex-pipa   | MM;410.     |
| 17 | 3-cyano-Ph              | 4-cHex-pipa   | MS;368.     |
| 18 | 4-F-Ph                  | 4-nPrO-pipe   | MS;336.     |
| 19 | 4-F-Ph                  | 4-mor-pipe  | MS;363.     |
| 20 | 5-Cl-2-The              |  | MM;339.     |
| 21 | 5-Me-2-Fur              | 4-cHex-pipa   | MS;347.     |
| 22 | 3-Cl-2-The              | 4-cHex-pipa   | MS;383.     |
| 23 | 5-Cl-3-The              | 4-cHex-pipa   | MS;383.     |
| 24 | 5-Cl-2-The              | 4-cHex-pipa   | MS;383.     |
| 25 | 5-Br-2-The              | 4-cHex-pipa   | MS;427,429. |
| 26 | 5-Me-2-The              | 4-cHex-pipa   | MS;363.     |
| 27 | 3-F-2-The               | 4-cHex-pipa   | MS;367.     |
| 28 | 5-Cl-2-The              | 4-nPr-pipe  | MS;342.     |
| 29 | 4-F-Ph                  | (MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )(Me)N-                                       | MS;282.     |
| 30 | 4-F-Ph                  | ((cHex)(Me)N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )(Me)N-                               | MS;363.     |
| 31 | 4-F-Ph                  | (Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )(Me)N-                         | MS;295.     |
| 32 | 4-F-Ph                  | (Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> )(Me)N-                         | MS;309.     |
| 33 | 4-F-Ph                  | (pipe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )(Me)N-                                     | MS;335.     |
| 34 | 4-F-Ph                  | 4-AcHN-4-Ph-pipe  | MS;411.     |
| 35 | 4-F-Ph                  | imid  | MS;261.     |
| 36 | 4-F-Ph                  | 4-Ph-imid   | MS;337.     |
| 37 | 4-F-Ph                  | 4-BnO <sub>2</sub> C-pipa   | MS;413.     |
| 38 | 4-F-Ph                  | 4-nBu-2,5-diMe-pipa   | MM;362.     |
| 39 | 4-F-Ph                  | 3-(1-pipe)-azet   | MS;333.     |
| 40 | 3-Cl-Ph                 | 4-cHex-pipa   | MS;377.     |
| 41 | 4-Cl-2-The              | 4-cHex-pipa   | MS;383.     |
| 42 | 5-F-2-The               | 4-cHex-pipa   | MS;367.     |
| 43 | 4-Br-2-The              | 4-cHex-pipa   | MS;427,429. |
| 44 | 4-Me-2-The              | 4-cHex-pipa   | MS;363.     |
| 45 | 4-Cl-2-The              | 4-nPr-pipe  | MS;342.     |
| 46 | 4-Cl-2-The              | (1-nBu-piperidin-4-yl)(Me)N-  | MS;385.     |
| 47 | 4-Cl-2-The              | 4-(allylO <sub>2</sub> C)-pipa  | MS;385.     |
| 48 | 4-Cl-2-The              | 3-(4-nPr-1-pipe)-azet   | MS;397.     |

(表 4 続き)

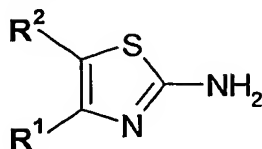
| Rf | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | Data    |
|----|----------------|---|---------|
| 49 | 4-Cl-2-The     | 4-mor-pipe  | MS;385. |
| 50 | 4-Cl-2-The     | (1-nBu-pyrrolidin-3-yl)(Me)N-                                   | MS;371. |
| 51 | 4-Cl-2-The     | (quinuclidin-3-yl)(Me)N-  | MS;355. |
| 52 | 4-F-5-Cl-2-The | 4-cHex-pipa   | MS;401. |
| 53 | 4-Cl-2-The     | 4-nPr-pipa  | MS;343. |
| 54 | 4-Cl-2-The     | mor   | MS;302. |
| 55 | 4-F-2-The      | 4-cHex-pipa   | MS;367. |
| 56 | 4-Cl-2-The     | (mor-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> )(Me)N-                    | MS;373. |
| 57 | 4-Cl-2-The     | (mor-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )(cHex)N-                  | MS;427. |
| 58 | 4-Cl-2-The     | 4-tmor-pipe   | MS;401. |
| 59 | 4-Cl-2-The     | tmor  | MS;318. |
| 60 | 4-Cl-2-The     | 3-oxo-pipa  | MS;315. |
| 61 | 4-Cl-2-The     | 4-(cHex)(Me)N-pipe  | MS;411. |
| 62 | 4,5-diCl-2-The | 4-cHex-pipa   | MS;417. |
| 63 | 4-Cl-2-The     | 4-pipe-pipe   | MS;383. |
| 64 | 4-Cl-2-The     | 4-(F <sub>3</sub> C-CH <sub>2</sub> )(Me)N-pipe                 | MS;411. |
| 65 | 4-Cl-2-The     | (3R*,5S*)-3,5-diMe-4-nPr-pipa                                   | MS;371. |
| 66 | 4-Cl-2-The     | 4-cHep-pipa   | MS;397. |
| 67 | 4-Cl-2-The     | 4-(nPr)(Me)N-pipe   | MS;371. |
| 68 | 4-Cl-2-The     | 4-(F <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )(Me)N-pipe | MS;425. |
| 69 | 4-Cl-2-The     | 3-EtO <sub>2</sub> C-pipe                                       | MS;372. |
| 70 | 4-Cl-2-The     | 2-EtO <sub>2</sub> C-pipe                                       | MS;372. |
| 71 | 4-Cl-2-The     | 4-(3-F-pyrr)-pipe   | MS;387. |

## 参考例 7 2

参考例 6 9 の化合物 830 mg の THF 10 ml、EtOH 2 ml 溶液に 1M NaOH aq 6 ml 加え、室温で 1 晩攪拌した。溶媒を留去したのち水を加えジエチルエーテルにて抽出した。残った水層に 1M HCl aq を 6.5 ml 加え、生じた沈殿を濾取し減圧下乾燥し、1-[2-アミノ-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-5-イル]ピペリジン-3-カルボン酸 726 mg を得た。

上記参考例 7 2 の方法と同様にして表 5 に示す参考例 7 3 を、対応する原料を使用して製造した。

(表 5)



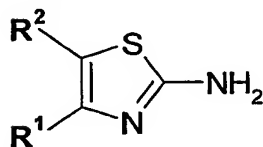
| Rf | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>           | Data    |
|----|----------------|--------------------------|---------|
| 72 | 4-Cl-2-The     | 3-HO <sub>2</sub> C-pipe | MS;344. |
| 73 | 4-Cl-2-The     | 2-HO <sub>2</sub> C-pipe | MS;344. |

## 参考例 7 4

参考例 7 2 の化合物 683 mg の DMF 20ml 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 359 mg、WSC・HCl 506 mg、ジメチルアミン塩酸塩 432 mg、トリエチルアミン 1.11 ml を加え室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq を加え、生じた沈殿物を濾取した。このものをクロロホルムに溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq を加え、クロロホルムで抽出した。MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルム : MeOH (100 : 1~50 : 1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し 1-[2-アミノ-4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-5-イル]-N,N-ジメチルピペリジン-3-カルボキサミド 628 mg を得た。

上記参考例 7 4 の方法と同様にして表 6 に示す参考例 7 5 を、対応する原料を使用して製造した。

(表 6)



| Rf | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>             | Data    |
|----|----------------|----------------------------|---------|
| 74 | 4-Cl-2-The     | 3-Me <sub>2</sub> NOC-pipe | MS;371. |
| 75 | 4-Cl-2-The     | 2-Me <sub>2</sub> NOC-pipe | MS;371. |

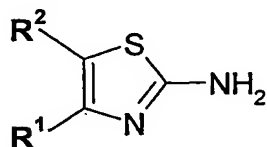
## 参考例 7 6

参考例 7 4 の化合物 608 mg の THF 10ml 溶液を LAH 143mg の THF 10ml 懸濁液に加えて、1 晩加熱還流した。室温まで冷却し、水 0.14 ml、2M NaOH aq 0.14 ml、水 0.42 ml を加えた。生じた沈殿を濾去し、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をクロロ

ホルム : MeOH (20 : 1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-アミノ-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]ピペリジン-1-イル}チアゾール 156mg を得た。

上記参考例 76 の方法と同様にして表 7 に示す参考例 77 を、対応する原料を使用して製造した。

(表 7)



| Rf | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                              | Data    |
|----|----------------|---|---------|
| 76 | 4-Cl-2-The     | 3-(Me <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> )-pipe | MS;357. |
| 77 | 4-Cl-2-The     | 2-(Me <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> )-pipe | MS;357. |

参考例 78

3-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸 メチルエステル 2.50 g、DMF 25 ml 溶液に炭酸カリウム 2.78 g、2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチルブロミド 4.31 ml を加え 50 °C で 15 時間加熱攪拌した。反応液を留去し EtOAc を加え、水、brine にて有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc=10 : 1~5 : 1）にて精製し、4.88 g の 4-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ]-3-クロロ安息香酸 メチルエステルを得た。

上記参考例 78 の方法と同様にして表 8 に示す参考例 79~89 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

参考例 90

3-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸 メチルエステル 1.5 g、THF 20 ml の溶液に、1-tert-ブトキシ-2-プロパノール 1.8 ml、トリフェニルホスフィン 3.16 g、ジエチルアゾジカルボキシレート 1.9 ml を加え、室温下 1 時間攪拌した。反応液を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc=100 : 1~5 : 1）にて精製し、2.3 g の 4-(1-tert-ブトキシ-2-プロポキシ)-3-クロロ安息香酸 メチルエステルを得た。



上記参考例 9 0 の方法と同様にして表 8 に示す参考例 9 1 ～ 9 3 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

#### 参考例 9 4

6-キノリンカルボン酸 4.0 g を MeOH 30 ml に懸濁させ、氷冷下にて濃硫酸 2.0 ml を加え、70℃にて 22 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し水を加え、炭酸カリウムで中和することで析出する固体をろ過、乾燥することで 6-キノリンカルボン酸 メチルエステル 4.28 g を得た。得られたエステル体 0.5 g をホルムアミド 5 ml に溶解させ、室温にて濃硫酸 0.15 ml、硫酸鉄 7 水和物 0.05 g、31%過酸化水素水 0.4 ml を順に加え、80 °Cにて 50 分間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸カリウムでアルカリ性にした。10% MeOH-クロロホルムを加え、不溶物をセライトろ過した。得られたろ液を分液し、得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することによって得られる残留物を EtOH で洗浄することによって 6-メトキシカルボニル-2-キノリンカルボキサミドを 0.15 g を得た。

#### 参考例 9 5

5-メチルピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル 1.96 g、DMF 40 ml 溶液に炭酸カリウム 2.64 g、3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピルブロミド 3.53 ml を加え 50 °Cで 18 時間加熱攪拌した。反応液を留去し EtOAc を加え、水、brine にて有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン-EtOAc=15:1～5:1)にて精製し、1.39 g の 1-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ]-5-メチルピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステルを得た。

#### 参考例 9 6

3-クロロ-4-ホルミル安息香酸 メチルエステル 0.50 g、塩化メチレン 10 ml 溶液に酢酸 0.5 ml、2-メトキシエチルアミン 0.3 ml、トリアセトキシボロヒドリド 0.85 g を加え室温で 1 日間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸カリウムで中和後、EtOAc を加え、水、brine にて有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去することによって、ベンジルアミン体を得た。

ベンジルアミン体の THF 10 ml 溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート 0.70 g を加え室温で一晩攪拌した。反応液を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc=10：1～8：1）にて精製し、0.87 g の N-(2-クロロ-4-メトキシカルボニルベンジル)-N-(2-メトキシエチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステルを得た。

上記参考例 9 6 の方法と同様にして表 8 に示す参考例 9 7 を、対応する原料を使用して製造した。

#### 参考例 9 8

3,4,5-トリフルオロ安息香酸 1.52 g、ジクロロメタン 15 ml 溶液に、氷冷下塩化オキザリル 0.92 ml を加え、同温にて 30 分間、さらに室温にて 80 分間攪拌した。DMF を数滴加えた後、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣に氷冷下ピリジン 20 ml、2-tert-ブトキシエタノール 3.40 ml、DMAP スパチュラ 1 杯を加え、室温下 1 晩攪拌した。反応液を減圧留去後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq を加え、EtOAc で抽出し、水、brine にて洗浄後、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、粗製の 3,4,5-トリフルオロ安息香酸 2-tert-ブトキシエチルエステルを 2.10 g 得た。tert-ブトキシカリウム 1.03 g の THF 15 ml 溶液に氷冷下 2-tert-ブトキシエタノール 1.50 ml を加え、そのまま 40 分間攪拌した。反応液を -78 °C に冷却し、粗製の 3,4,5-トリフルオロ安息香酸 2-tert-ブトキシエチルエステル 2.10 g の THF 5 ml 溶液を加え、氷冷下 1 時間、室温で 30 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム aq を加え、EtOAc で抽出し、水、brine にて洗浄後、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc=100：1～20：1）にて精製し、2.24 g の 4-(2-tert-ブトキシエトキシ)-3,5-ジフルオロ安息香酸 2-tert-ブトキシエチルエステルを得た。

#### 参考例 9 9

3-クロロ-4-フルオロ安息香酸 tert-ブチルエステル 1.15 g、DMSO 20 ml 溶液に炭酸カリウム 1.3 g、イソニペコチン酸エチル 1.4 g を加え 80 °C で 2 日間加熱攪拌した。反応液に EtOAc を加え、水、brine にて有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc=20：1～10：1）にて精製し、1.42 g の N-(4-tert-ブトキシカルボニル-2-クロロ

フェニル)イソニペコチン酸 エチルエステルを得た。

上記参考例 99 の方法と同様にして表 8 に示す参考例 100～108 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

#### 参考例 109

3-クロロ-4-(4-ヒドロキシピペリジノ)安息香酸 メチルエステル 0.70 g、塩化メチレン 15 ml 溶液に 2,6-ルチジン 1.5 ml、tert-ブチルジメチルシリルトリフレート 2.7 g を加え室温で 2 週間攪拌した。反応液に EtOAc を加え、水、brine にて有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc=50：1）にて精製し、0.93 g の 4-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシピペリジノ)-3-クロロ安息香酸 メチルエステルを得た。

#### 参考例 110

1-(4-エトキシカルボニル-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド 1.50 g、THF 20 ml 溶液に-78 °C でトリエチルアミン 2.0 ml、トリフルオロ酢酸無水物 0.9 ml を加え室温で 6 時間攪拌した。反応液を留去し EtOAc を加え、水、brine にて有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc=5：1～4：1）にて精製し、1.43 g の 4-(4-シアノピペリジノ)-3-フルオロ安息香酸エチルを得た。

#### 参考例 111

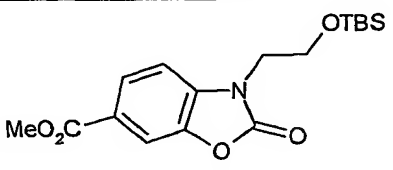
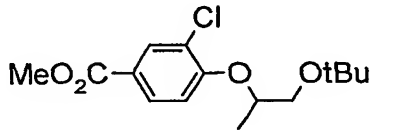
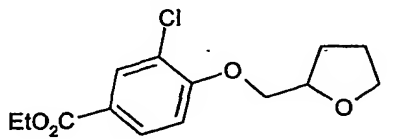
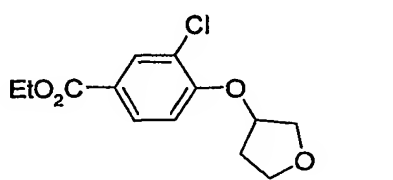
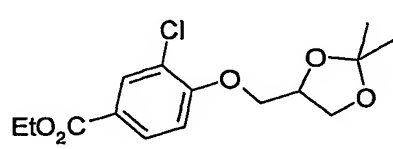
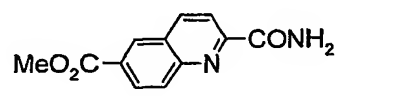
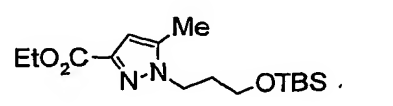
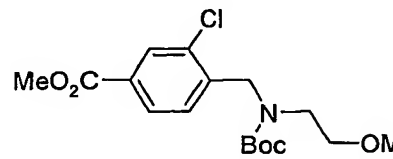
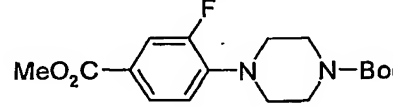
N-(4-tert-ブトキシカルボニル-2-フルオロフェニル)イソニペコチン酸 エチルエステル 0.50 g、DMF 5 ml 溶液に N-クロロスクシンイミド 0.21 g を加え室温で 1 日間攪拌した。反応液を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc=5：1～1：1）にて精製し、0.51 g の N-(4-tert-ブトキシカルボニル-2-クロロ-6-フルオロフェニル)イソニペコチン酸 エチルエステルを得た。

上記参考例 111 の方法と同様にして表 8 に示す参考例 112～113 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

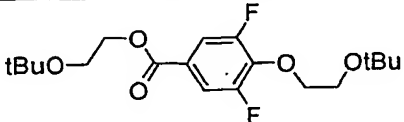
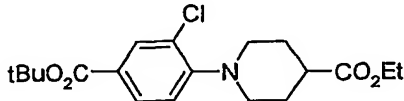
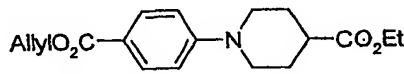
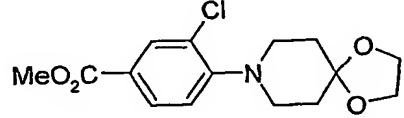
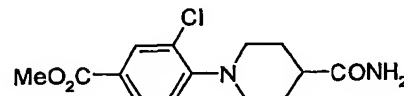
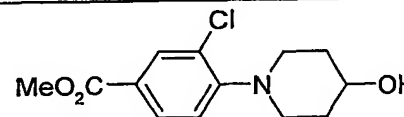
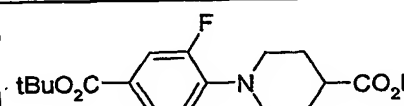
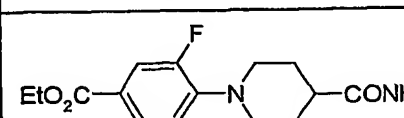
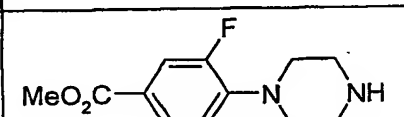
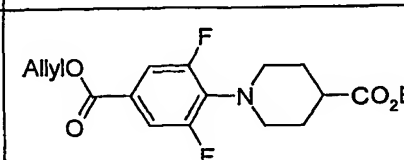
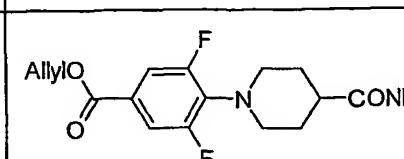
(表 8)

| Rf | structure | Data   |
|----|-----------|--|
| 78 |           | MS;345.  |
| 79 |           | MS;243   |
| 80 |           | MS;245.  |
| 81 |           | MS;403,405.  |
| 82 |           | NMR(CDCl <sub>3</sub> );0.05-0.13(6H,m),0.82-0.93(9H,m),<br>1.40(3H,t,J=7.1Hz),3.97(2H,t,J=5.1Hz),4.28-4.34<br>(2H,m),4.37(2H,q,J=7.1Hz),7.68(1H,dd,J=2.0,11.<br>6Hz),7.87(1H,t,J=2.0Hz) |
| 83 |           | MS;393.  |
| 84 |           | MS;359.  |
| 85 |           | GC-MS(M) <sup>+</sup> ;214.  |
| 86 |           | MS;231.  |
| 87 |           | MS;343.  |
| 88 |           | MS;339.  |

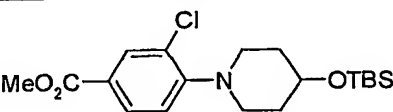
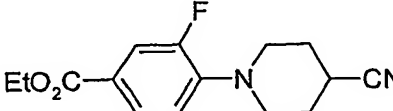
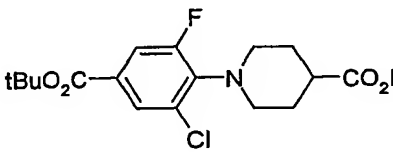
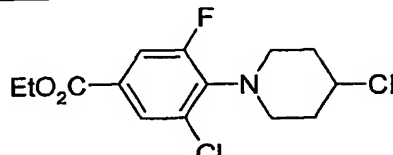
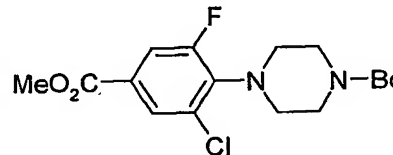
(表 8 続き)

| Rf | structure   | Data  |
|----|---|---|
| 89 |    | MS;339.   |
| 90 |    | MS;301.   |
| 91 |    | MS;285.   |
| 92 |   | MS;271  |
| 93 |  | NMR(CDCl <sub>3</sub> ); 1.38(3H,t,J=6.0Hz), 1.41(3H,s), 1.47(3H,s), 4.00-4.23(4H,m), 4.33(2H,q,J=6.0Hz), 4.48-4.56(1H,m), 6.96(1H,d,J=8.7Hz), 7.92(1H,dd,J=2.0,8.7Hz), 8.05(1H,d,J=2.0Hz). |
| 94 |  | MS;231.   |
| 95 |  | MS;327.   |
| 96 |  | MS;358.   |
| 97 |  | MS;339.   |

(表 8 続き)

| Rf  | structure   | Data    |
|-----|---|---------|
| 98  |    | MS;375. |
| 99  |    | MS;368  |
| 100 |    | MS;318. |
| 101 |    | MS;312  |
| 102 |    | MS;297  |
| 103 |   | MS;269  |
| 104 |  | MS;352  |
| 105 |  | MS;295  |
| 106 |  | MS;239. |
| 107 |  | MS;354. |
| 108 |  | MS;325. |

(表 8 続き)

| Rf  | structure  | Data    |
|-----|--|---------|
| 109 |   | MS;384  |
| 110 |   | MS;277  |
| 111 |   | MS;386  |
| 112 |   | MS;311  |
| 113 |  | MS;373. |

## 参考例 1 1 4

参考例 7 8 の化合物 2.16 g、MeOH 20 ml-THF 15 ml 溶液に 1M NaOH aq 7.5 ml を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液を留去し、5%硫酸水素カリウム aq を加え酸性にした後、クロロホルム-2-プロパノール (3 : 1) にて抽出した。有機層を brine にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、4-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ]-3-クロロ安息香酸 1.17 g を得た。

上記参考例 1 1 4 の方法と同様にして表 9 に示す参考例 1 1 5 ~ 1 3 8 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

## 参考例 1 3 9

3,4,5-トリフルオロベンゾイルクロリド 1.56 g に、2-メトキシエタノール 6.32 ml、炭酸セシウム 6.53 g を加え、100 °C にて 20 時間攪拌した。反応液に THF 50 ml を加え、濾過、濾液を留去し、無色固体 4.36 g を得た。このものを THF 15 ml に溶解し、2-メ

トキシエタノール 3.16 ml、カリウム tert-ブトキシド 1.35 g を加え、室温にて 4 日間攪拌した。反応液に 5%硫酸水素カリウム aq を加えた後、EtOAc にて抽出し、有機層を brine にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、3,5-ジフルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)安息香酸 1.76 g を得た。

#### 参考例 1 4 0

参考例 9 4 の化合物 0.3 g を THF-MeOH 混合溶媒 10 ml (1 : 1) に懸濁させ、室温にて 1M NaOH aq 1.5 ml を加え、同温にて 3 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加え 1M HCl aq 1.5 ml で中和することによって得られる固体をろ過、乾燥することで 2-カルバモイルキノリン-6-カルボン酸 0.29 g を得た。

#### 参考例 1 4 1

参考例 1 3 0 の化合物 410 mg、ピリジン 10 ml 溶液に無水酢酸 0.24 ml を加え室温で 15 時間攪拌した。反応液を留去し EtOAc を加え、1M HCl aq、水、brine にて有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム-MeOH=100 : 1~50 : 1）にて精製し、351 mg の 4-[2-(アセチルオキシ)エトキシ]-3-メチル安息香酸を得た。

上記参考例 1 4 1 の方法と同様にして表 9 に示す参考例 1 4 2 を、対応する原料を使用して製造した。

#### 参考例 1 4 3

2-クロロイソニコチン酸 2.00 g に、エチレングリコール 15 ml、カリウム tert-ブトキシド 4.28 g を加え、150 °C にて 6 日間攪拌した。反応液を 5%硫酸水素カリウム aq にあけた後、EtOAc にて抽出し、有機層を brine にて洗浄後、MgSO<sub>4</sub> で乾燥、溶媒を留去し、2-(2-ヒドロキシエトキシ)イソニコチン酸 0.54 g を得た。

#### 参考例 1 4 4

1-{4-[(アリルオキシ)カルボニル]フェニル}ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル 4.74 g の THF 75 ml 溶液にモルホリン 2.10 ml、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 390 mg を加え、60 °C で 1.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち EtOAc を加え、飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq で 3 回洗浄した。集めた飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq に濃 HCl を



加え、生じた沈殿を濾取し減圧下乾燥し、4-[4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]安息香酸 2.73 g を得た。

上記参考例 1 4 4 の方法と同様にして表 9 に示す参考例 1 4 5 を、対応する原料を使用して製造した。

#### 参考例 1 4 6

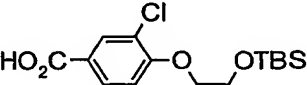
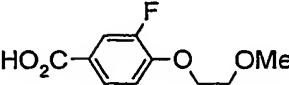
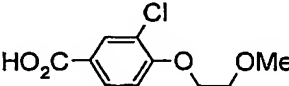
参考例 9 9 の化合物 1.42 g を塩化メチレン 5 ml に溶解させ、氷冷下にてトリフルオロ酢酸 5 ml を加え、室温にて 1 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加え NaOH aq で中和することによって得られる固体をろ過、乾燥することで 3-クロロ-4-(4-エトキシカルボニルピペリジノ)安息香酸 1.16 g を得た。

上記参考例 1 4 6 の方法と同様にして表 9 に示す参考例 1 4 7 を、対応する原料を使用して製造した。

#### 参考例 1 4 8

参考例 1 4 4 の化合物 1.12 g の DMF 20 ml 溶液に N-ブロモスクシンイミド 775 mg を加え、室温で 70 分間、50 °C で 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち水を加え生じた沈殿を濾取した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq、EtOAc、HCl を加えた後クロロホルムで抽出し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム-メタノール＝100：1～30：1）にて精製し、3-プロモ-4-[4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]安息香酸 1.29 g を得た。

(表 9)

| Rf  | structure   | Data    |
|-----|---|---------|
| 114 |  | MN;329. |
| 115 |  | MN;213. |
| 116 |  | MN;229. |

(表 9 続き)

| Rf  | structure | Data  |
|-----|-----------|---|
| 117 |           | MN;373,375.   |
| 118 |           | NMR(CDCl <sub>3</sub> );0.05-0.15(6H,m),0.85-0.92(9H,m),3.97(2H,t,J=5.2Hz),4.32-4.37(2H,m),7.73(1H,dd,J=2.0,11.2Hz),7.93(1H,t,J=2.0Hz). |
| 119 |           | MN;363.   |
| 120 |           | MN;343.   |
| 121 |           | MS;287.   |
| 122 |           | MN;199.   |
| 123 |           | MS;217.   |
| 124 |           | MN;297.   |
| 125 |           | MS;257.   |
| 126 |           | MN;241  |

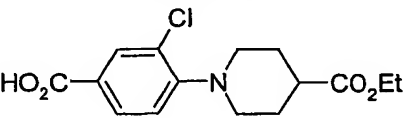
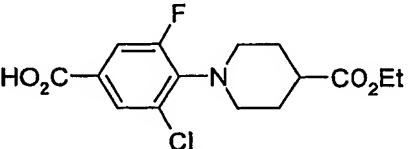
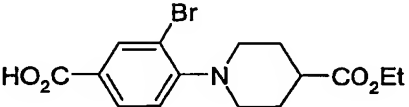
(表 9 続き)

| Rf  | structure | Data  |
|-----|-----------|---|
| 127 |           | NMR(CDCl <sub>3</sub> ); 1.41(3H,s), 1.48(3H,s), 4.00-4.25(4H,m), 4.49-4.58(1H,m), 6.99(1H,d, J=8.7Hz), 7.99(1H,dd, J=2.0, 8.7Hz), 8.12(1H,d, J=2.0Hz). |
| 128 |           | MS; 316.  |
| 129 |           | MN; 342   |
| 130 |           | NMR(CD <sub>3</sub> OD); 2.17(3H,s), 3.77-3.85(2H,m), 3.97-4.06(2H,m), 6.86(1H,d, J=8.7Hz), 7.68-7.78(2H,m).  |
| 131 |           | MN; 273.  |
| 132 |           | MS; 338.  |
| 133 |           | MN; 296   |
| 134 |           | MN; 368   |
| 135 |           | MN; 281   |

(表 9 続き)

| Rf  | structure | Data  |
|-----|-----------|---|
| 136 |           | MS;285.   |
| 137 |           | MN;281  |
| 138 |           | MS;359.   |
| 139 |           | MN;231.   |
| 140 |           | MN;215.   |
| 141 |           | MS;239.   |
| 142 |           | MS;226.   |
| 143 |           | NMR;3.72(2H,t,J=5.0Hz),4.31(2H,t,J=5.0Hz),4.82(1H,brs),7.18(1H,d,J=1.3Hz),7.38(1H,dd,J=5.1,1.3Hz),8.31(1H,d,J=5.1Hz),13.56(1H,brs). |
| 144 |           | MS;278.   |
| 145 |           | MS;314.   |

(表 9 続き)

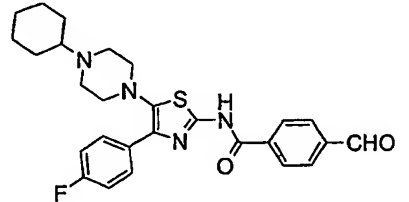
| Rf  | structure   | Data        |
|-----|---|-------------|
| 146 |  | MN;310.     |
| 147 |  | MN;328      |
| 148 |  | MN;354,356. |

## 参考例 1 4 9

参考例 9 の化合物 2.00 g、4-ホルミル安息香酸 1.14 g、DMF 30 ml の溶液に、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 992 mg、WSC・HCl 1.39 g を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧留去後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq を加え、クロロホルムで抽出、有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルム : MeOH (100 : 1 ~ 30 : 1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィー及びヘキサン : EtOAc (5 : 1 ~ 1 : 1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し 1.32 g の N-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-4-ホルミルベンズアミドを得た。

上記参考例 1 4 9 の方法と同様にして表 1 0 に示す参考例 1 5 0 を、対応する原料を使用して製造した。

(表 1 0)

| Rf  | structure   | Data    |
|-----|---|---------|
| 149 |  | MS;493. |

(表 10 続き)

| Rf  | structure | Data    |
|-----|-----------|---------|
| 150 |           | MS;550. |

## 実施例 1

参考例 9 の化合物 300 mg、ピリジン 5 ml の溶液に氷冷下で 4-シアノベンゾイルクロリド 280 mg を加え、室温に昇温後 3 日間攪拌しその後 50 °C で 1 日間攪拌した。反応液を減圧留去しクロロホルムを加えた後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq、brine で有機層を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣を EtOAc から再結晶することで 230 mg の N-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-4-シアノベンズアミドを得た。この化合物 80 mg の EtOAc 5 ml 溶液に、0.4M HCl-EtOAc 溶液を 0.4 ml 加え一晩攪拌した後ろ過し、57 mg の N-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-4-シアノベンズアミド 塩酸塩を得た。

## 実施例 2

参考例 24 の化合物 500 mg、DMF 10 ml 溶液に、2-メトキシisonicotinic 酸 300 mg、WSC·HCl 376 mg、HOBt 265 mg を加え、室温にて 4 日間攪拌した。反応液を留去、EtOAc を加え、飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq、brine にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-EtOAc=8:1~2:1）にて精製、このものを EtOAc 10 ml に溶解し、0.4M HCl-EtOAc 溶液を 0.46 ml 加えしばらく攪拌した後、析出物を濾取、72 mg の N-[4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシisonicotinic アミド 塩酸塩を得た。

## 実施例 3

参考例 28 の化合物 342 mg、DMF 10 ml 溶液に、2-メトキシisonicotinic 酸 306 mg、

WSC·HCl 383 mg、HOBt 270 mg、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 244 mg を加え、50 °C にて 3 日間攪拌した。反応液を留去、EtOAc を加え、飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq、brine にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-EtOAc=8:1）にて精製、このものを EtOAc 30 ml に溶解し、0.1M HCl-EtOAc 溶液を 4.1 ml 加えしばらく攪拌した後、析出物を濾取、120 mg の N-[4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-プロピルピペリジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシイソニコチンアミド 塩酸塩を得た。

#### 実施例 4

参考例 7 8 の化合物 1.72 g、MeOH 17 ml-THF 10 ml の混合溶媒の溶液に 1M NaOH aq 6 ml を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液に 1M HCl aq 5.5 ml を加えた後、溶媒を減圧留去し、4-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ]-3-クロロ安息香酸の粗生成物を得た。このものに参考例 7 8 の化合物 720 mg、DMF 20 ml、WSC·HCl 959 mg、HOBt 676 mg、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 611 mg を加え、50 °C にて 22 時間、90 °C にて 20 時間攪拌した。反応液を留去し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq を加えた後、EtOAc にて抽出し、有機層を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq、brine にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をクロロホルム-MeOH（100:1~10:1）を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィー及びヘキサン:EtOAc（2:1~1:1）を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製、3-クロロ-4-{2-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾイルオキシ]エトキシ}-N-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド 38 mg を得た。このものに、MeOH 0.5 ml、THF 1 ml、1M NaOH aq 225  $\mu$ l を加え、室温にて 5 日間攪拌した。反応液に EtOAc を加えた後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq、brine にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-MeOH=100:0~100:2）にて精製、このものを EtOAc 5 ml に溶解し、0.1M HCl-EtOAc 溶液を 1.0 ml を加えしばらく攪拌した後、析出物を濾取、18 mg の 3-クロロ-N-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド 塩酸塩を得た。

## 実施例 5

参考例 4 1 の化合物 1.0 g、ピリジン 30 ml の溶液に、5,6-ジクロロニコチン酸 602 mg を加え、-25 °Cにおいてオキシ塩化リン 0.27 ml を加え、室温に昇温後 4 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、水、炭酸カリウムを加えた後、クロロホルムにて抽出、有機層を brine で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-EtOAc=200 : 1~100 : 1）にて精製し、1.21 g の 5,6-ジクロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]ニコチンアミドを得た。

## 実施例 6

実施例 2 4 6 の化合物 100 mg の EtOH 5 ml 溶液に、4M HCl-EtOAc 溶液を 0.2 ml 加え、27 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えた後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq、brine で有機層を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-MeOH=100 : 1~5 : 1）にて精製、このものを MeOH 15 ml に溶解し、4M HCl-EtOAc 溶液を 10 ml 加えしばらく攪拌した後、溶媒を減圧留去、ジエチルエーテルで洗浄し 28 mg の 5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシニコチンアミド 塩酸塩を得た。

## 実施例 7

実施例 2 3 3 の化合物 183 mg にトリフルオロ酢酸を 5 ml 加え 40 時間攪拌後、溶媒を減圧留去、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-MeOH=100 : 1~20 : 1）にて精製し、50 mg の 3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(1-ヒドロキシ-2-プロポキシ)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩を得た。

## 実施例 8

実施例 2 1 8 の化合物 0.34 g を MeOH 5 ml に懸濁させ、氷冷下にて濃 HCl 1 ml を加え 50°Cで一晩攪拌した。反応液にさらに濃 HCl 0.5 ml を加え、50°Cにて 5 時間攪拌し、60 °Cにて一晩攪拌した。反応液を室温まで放冷し、析出する固体をろ過、乾燥す



ること N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-3-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアミド 塩酸塩 0.33 g を得た。

#### 実施例 9

実施例 230 の化合物 187 mg を MeOH 10 ml に溶解し、濃 HCl を 3.5 ml 加え 18 時間攪拌した後、析出物を濾過、ジエチルエーテルで洗浄し 90 mg の 3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド 塩酸塩を得た。

#### 実施例 10

実施例 101 の化合物 5.23 g の THF 100 ml 溶液に 0 °C にて、水素化トリブチルスズ 17.0 g を加え、-78 °C に冷却、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム 670 mg を加え、徐々に室温まで昇温し 1.5 時間攪拌した。反応液に酢酸 1.6 ml を加え、室温で 15 分間攪拌後、減圧下溶媒を留去、得られた残渣にヘキサンを加え、析出物を濾取、減圧下乾燥し 4.30 g の N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(ピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシイソニコチンアミド 酢酸塩を得た。

#### 実施例 11

実施例 136 の化合物 0.15 g を THF 5.0 ml に溶解させ、-78 °C にてブチルリチウム (1.55M) を計 1.3 ml 加え、同温にてのべ 4 時間半攪拌し、原料の消失を確認した。酢酸 0.5 ml を加え反応を止め、室温まで昇温した。反応液に水を加え、炭酸カリウムでアルカリ性として、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を濃縮することによって得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって N-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(チオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシイソニコチンアミド 0.12 g を得た。得られた化合物を EtOAc 2 ml に溶解させ、氷冷下にて 1M HCl-EtOAc 溶液 0.25 ml を加え、室温にて一晩攪拌した。析出する固体をろ過、乾燥することによって N-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(チオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシイソニコチンアミド 塩酸塩 98 mg を得た。

## 実施例 1 2

40%水素化ナトリウム 48 mg、エチレングリコール 1 ml の溶液に、室温下、実施例 5 の化合物 100 mg を加え、50 °C に昇温後 4 日間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えた後、飽和  $\text{NaHCO}_3$  aq、brine で有機層を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-MeOH=200:1~20:1）にて精製、このものを EtOAc 5 ml に溶解し、0.1M HCl-EtOAc 溶液を 0.8 ml 加えしばらく攪拌した後、溶媒を減圧留去、ジエチルエーテルで洗浄し、34 mg の 5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-(2-ヒドロキシエトキシ)ニコチンアミド 塩酸塩を得た。

## 実施例 1 3

実施例 5 の化合物 750 mg、THF 10 ml の溶液に、室温下イソニペコチン酸エチル 2.1 ml を加え、50 °C に昇温後 5 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えた後、飽和  $\text{NaHCO}_3$  aq、brine で有機層を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-MeOH=200:1~100:1）にて精製し、881 mg の 1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステルを得た。

## 実施例 1 4

実施例 1 0 の化合物 231 mg、ベンズアルデヒド 80  $\mu\text{l}$  を 1,2-ジクロロエタン 9 ml-酢酸 3 ml に溶解し、0 °C で酢酸水素化ホウ素ナトリウムを 210 mg を加え、0 °C で 30 分間、室温で 30 分間攪拌した。反応液に飽和  $\text{NaHCO}_3$  aq、1M NaOH aq を加え、アルカリ性にした後、クロロホルムにて抽出した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣に酢酸 5 ml、ベンズアルデヒド計 160  $\mu\text{l}$ 、酢酸水素化ホウ素ナトリウムを計 404 mg を加え、50 °C で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に飽和  $\text{NaHCO}_3$  aq を加え、不溶物を濾取した。クロロホルムを加え溶解し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  aq を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン

-EtOAc=4 : 1) により精製した。このものを EtOAc に溶解後、0.5M HCl-EtOAc 溶液を加え、析出物を濾取、64 mg の N-[5-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシイソニコチンアミド 塩酸塩を得た。

#### 実施例 1 5

実施例 2 4 3 の化合物 0.35 g、EtOAc 5 ml の溶液に、氷冷下 4M HCl-EtOAc を加え、室温で 1 日間攪拌した。析出する固体をろ過することで 345 mg の 4-アミノメチル-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド 塩酸塩を得た。

#### 実施例 1 6

実施例 1 3 の化合物 30 mg、MeOH 1 ml の溶液に、室温下 1M NaOH aq 0.12 ml を加え、24 時間攪拌した。反応液を減圧留去後、得られた残渣を EtOAc 5 ml に溶解し、1M HCl aq 0.2 ml を加えしばらく攪拌した後、溶媒を減圧留去、ジエチルエーテルで洗浄し、20 mg の 1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩を得た。

#### 実施例 1 7

実施例 1 4 3 の化合物 180 mg、DMF 5 ml 懸濁液に 1,1'-カルボニルジイミダゾール 100 mg を加え、室温で 4 時間攪拌後、28%アンモニア水 1 ml を加え、室温で 1 時間半攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去、得られた残渣をエタノールで洗浄した。このものを EtOH に懸濁後、1M HCl-EtOAc 溶液 0.35 ml を加え一晚攪拌し析出物を濾取、151 mg の N-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-カルバモイルメチルベンズアミド 塩酸塩を得た。

#### 実施例 1 8

実施例 1 4 7 の化合物 138 mg に水 3 ml、濃 HCl 3 ml を加え 80 °C で 17 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、沈殿を濾取し、水で洗浄、このものに 1M NaOH aq、MeOH、ジエチルエーテルを加え、不溶物を濾去、得られた濾液をジエチルエーテル

抽出後、水層に濃 HCl を加え、析出物を濾取、減圧下乾燥し 101 mg の N-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-4-[(3,4-ジオキソ-2-ヒドロキシシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ]ベンズアミド 塩酸塩を得た。

#### 実施例 19

実施例 198 の化合物 430 mg に水 15 ml、濃 HCl 15 ml を加え 80 °C で 3.5 時間攪拌した。反応液を 0 °C に冷却後、水 50 ml 加え、沈殿物を濾取、減圧下乾燥し 101 mg の N-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-2,3-ジヒドロキシキノキサリン-6-カルボキサミド 塩酸塩を得た。

#### 実施例 20

参考例 149 の化合物 100 mg、MeOH 5 ml の溶液に、0 °C 下水素化ホウ素ナトリウム 24 mg を加え室温で 1 時間攪拌、DMF 2 ml を加え 1 時間攪拌、水素化ホウ素ナトリウム 36 mg を加えさらに 1 時間攪拌した。反応液を 1M HCl aq に注いだ後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq にて溶液をアルカリ性にし、クロロホルムで抽出、有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-MeOH=100:1~20:1）にて精製し、このものを EtOAc に溶解後、0.5M HCl-EtOAc 溶液を加え、析出物を濾取し、73 mg の N-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-4-ヒドロキシメチルベンズアミド 塩酸塩を得た。

#### 実施例 21

実施例 141 の化合物 279 mg、トルエン 10 ml 懸濁液にアジ化トリブチルスズ 1.81 g を加え、14 時間加熱還流した。ジエチルエーテル、1M NaOH aq、EtOAc、濃 HCl を加え、生じた沈殿を濾取、減圧下乾燥後、1M NaOH aq、MeOH を加え溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。0 °C 冷却下水層に濃 HCl を加え、析出物を濾取、138 mg の N-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)ベンズアミドを得た。

#### 実施例 22

実施例 149 の化合物 0.15 g を THF 10 ml に溶解させ、氷冷下にてトリエチルアミ

ン 0.1 ml、クロロ蟻酸メチル 40 mg の THF 2 ml 溶液を順に加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、水を加え、EtOAc で抽出した。得られる有機層を brine で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を濃縮することによって得られる残留物を EtOAc から再結晶することによって N-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-4-(メトキシカルボニルアミノメチル)ベンズアミド 0.12 g を得た。得られた化合物を EtOAc 5 ml に懸濁させ、氷冷下にて 0.4M HCl-EtOAc 溶液 0.6 ml を加え一晩攪拌した。析出する固体をろ過、乾燥することによって 115 mg の N-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-4-(メトキシカルボニルアミノメチル)ベンズアミド 塩酸塩を得た。

### 実施例 2 3

実施例 1 4 9 の化合物 0.15 g を THF 5 ml に懸濁させ、氷冷下にてトリエチルアミン 0.2 ml、メタンスルホンクロライド 35 mg の THF 2 ml 溶液を順に加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、水を加え、EtOAc で抽出した。得られた有機層を brine で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を濃縮することによって得られる残留物を EtOAc-ヘキサン混合溶媒から再結晶することによって N-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-4-(メタンスルフォニルアミノメチル)ベンズアミド 0.12 g を得た。得られた化合物を EtOAc 5 ml に懸濁させ、氷冷下、1M HCl-EtOAc 溶液 0.2 ml を加え一晩攪拌した。析出する固体をろ過、乾燥することによって 111 mg の N-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-4-(メタンスルフォニルアミノメチル)ベンズアミド 塩酸塩を得た。

### 実施例 2 4

実施例 1 6 8 の化合物 57 mg、ピリジン 2 ml 溶液に 0 °C において塩化オキソ酢酸メチル 18  $\mu$ l を加え、0 °C から室温にて 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq を加え、クロロホルムにて抽出、有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム-MeOH=100 : 1）により精製した。このものにジイソプロピルエーテルを加え、析出

物を濾取、19 mg のメチル N-(4-{[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}フェニル)オキサマートを得た。

#### 実施例 2 5

実施例 1 6 8 の化合物 71 mg、DMF 5 ml の懸濁液に、3-メトキシプロピオン酸 71 mg、HOBt 120 mg、WSC·HCl 180 mg を加え、室温から 50 °C にてのべ 29 日間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq を加え、クロロホルムにて抽出、有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-MeOH=100 : 1~50 : 1）にて精製した。さらに MeOH、1M HCl aq を加えた後、ODS カラムクロマトグラフィー（0.001M HCl aq-MeOH=2 : 1~1 : 1）にて精製後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を留去、ジイソプロピルエーテルを加え、生じた析出物を濾取、20 mg の N-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-4-[(3-メトキシプロパノイル)アミノ]ベンズアミドを得た。

#### 実施例 2 6

実施例 8 3 の化合物 1.00 g の酢酸 15 ml 溶液に水酸化パラジウム-炭素（20 重量%）を計 886 mg 加え、水素雰囲気下、のべ 2 日間攪拌した。反応液をセライト濾過後、酢酸を留去、得られた残渣に飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq を加え、析出物を濾取、減圧下乾燥し 505 mg の N-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(ピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシイソニコチンアミドを得た。

#### 実施例 2 7

実施例 2 6 の化合物 202 mg、炭酸カリウム 207 mg、DMF 15 ml 懸濁液に 0 °C 下臭化アリル 46  $\mu$ l を加え、徐々に昇温、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去後、水を加え、クロロホルムにて抽出、有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-MeOH=300 : 0~100 : 1）により精製した。このものを EtOAc に溶解し、0.5M HCl-EtOAc 溶液を加え、析出物を濾取、165 mg の N-[5-(4-アリルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシイソニコチンアミド 塩酸塩を得た。

## 実施例 28

実施例 56 の化合物 178 mg のクロロホルム 4 ml 溶液に氷冷下 m-クロロ過安息香酸 (mCPBA) 90 mg を加え、室温で一晩攪拌した。MeOH、飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq、クロロホルムを加え、不溶物を濾去したのち、クロロホルムで抽出した。MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-MeOH=300 : 1~100 : 1) により精製した。このものを EtOAc に懸濁し、0.5M HCl-EtOAc 溶液を加え、析出物を濾取し、N-[4-(4-クロロ-2-チエニル)-5-(1-オキシドチオモルホリノ)チアゾール-2-イル]-2-メトキシイソニコチンアミド 塩酸塩 39 mg を得た。

## 実施例 29

実施例 75 の化合物 185 mg の酢酸 4 ml 溶液に過酸化水素水(30%) 100  $\mu$ l を加え、室温で一晩攪拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq、1M NaOH aq、1M HCl aq を加え、生じた沈殿を濾取した。このものにクロロホルム、MeOH を加え溶解したのち飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq を加え、クロロホルムで抽出した。MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-MeOH=300 : 1~100 : 1) により精製した。このものを EtOAc に懸濁し、0.5M HCl-EtOAc 溶液を加え、析出物を濾取し、N-{4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-[4-(1-オキシドチオモルホリノ)ピペリジノ]チアゾール-2-イル}-2-メトキシイソニコチンアミド 塩酸塩 47 mg を得た。

## 実施例 30

参考例 41 の化合物 268 mg、ピリジン 8 ml の溶液に、参考例 127 の化合物 241 mg を加え、-25°C下オキシ塩化リン 72  $\mu$ l を加え、室温に昇温後 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、水、炭酸カリウムを加えた後、クロロホルムにて抽出、有機層を brine で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-MeOH=200 : 1~100 : 1) にて精製し、このものを EtOAc に溶解後、0.1M HCl-EtOAc 溶液を加え、析出物を濾取し、137 mg の3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ベンズアミド 塩酸塩を得た。

## 実施例 3 1

実施例 2 4 4 の化合物 132 mg、MeOH 5 ml の溶液に、炭酸カリウム 61 mg を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、水を加えた後、クロロホルムにて抽出、有機層を brine で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-MeOH=200 : 1 ~ 50 : 1）にて精製し、このものを EtOAc に溶解後、0.1M HCl-EtOAc 溶液を加え、析出物を濾取し、77 mg の N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メチルベンズアミド 塩酸塩を得た。

## 実施例 3 2

実施例 5 6 の化合物 255 mg のクロロホルム 10 ml 溶液に mCPBA 303 mg を加え、室温で 3 日間攪拌した。MeOH、飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq、クロロホルムを加え、不溶物を濾去したのち、クロロホルムで抽出した。MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-MeOH=300 : 1）により精製した。このものを EtOAc に懸濁し、0.5M HCl-EtOAc 溶液を加え、析出物を濾取し、N-[4-(4-クロロ-2-チエニル)-5-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)チアゾール-2-イル]-2-メトキシイソニコチンアミド 塩酸塩 130 mg を得た。

## 実施例 3 3

実施例 2 1 0 の化合物 0.35 g、DMF 15 ml 溶液に室温で、トリエチルアミン 0.2 ml、ジフェニルフォスフィノフェロセン 32 mg、酢酸パラジウム 13 mg を加え、一酸化炭素雰囲気下 70 °C で一日間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、水を加え、クロロホルムにて抽出、有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-MeOH=100 : 0 ~ 98 : 2）により精製した。このものを MeOH 5 ml に溶解し、4M HCl-EtOAc 溶液 0.1 ml を加え、析出物を濾取、102 mg の N-[4-(4-クロロ-2-チエニル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシカルボニルキノリン-6-カルボキサミド 塩酸塩を得た。



## 実施例 3 4

実施例 2 1 3 の化合物 0.27 g、トリフルオロ酢酸 10 ml 溶液に室温で、ペンタメチルベンゼン 0.36 g を加え、室温で 6 日間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、水を加え、炭酸カリウムで中和した。クロロホルムにて抽出、有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-MeOH=100:0~97:3）により精製した。このものを EtOAc 5 ml に溶解し、1M HCl-EtOAc 溶液 0.47 ml を加え、析出物を濾取、148 mg の N-[4-(4-クロロ-2-チエニル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-7-ヒドロキシキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩を得た。

## 実施例 3 5

実施例 2 1 7 の化合物 0.30 g、MeOH 5 ml 溶液に室温で、濃 HCl 2.0 ml を加え、70 °C で 3 日間攪拌した。室温まで放冷し、析出物を濾取、122 mg の 4-アミノ-3-クロロ-N-[4-(4-クロロ-2-チエニル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド 塩酸塩を得た。

## 実施例 3 6

実施例 5 の化合物 350 mg に、DMF 5 ml、ピペリジン-4-イル酢酸 エチルエステル 0.5 ml、トリエチルアミン 1.0 ml を加え 80°C にて 8.5 時間攪拌した。反応液を留去し、水 40 ml を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を brine で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。このものに EtOH 10 ml を加え溶解し、室温で 1M NaOH aq 0.5 ml を加え室温にて 2 日間攪拌したのち、1M NaOH aq 0.5 ml を加え室温にて 5 時間攪拌した。反応液に室温で 1M HCl aq 3 ml を加えしばらく攪拌し、析出した固体を濾過、乾燥することによって 58 mg の [1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロ-2-チエニル)-5-(4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)-4-ピペリジル]酢酸 塩酸塩を得た。

## 実施例 3 7

実施例 3 5 6 の化合物 272 mg に、THF 10 ml、1,4-ジオキサン 10 ml、シアン酸カリウム 50.5 mg、1M HCl 0.5 ml を加え、40 °C で 5 時間、80 °C で 13 時間攪拌した後、室

温で 1M HCl 2 ml を加え、80 °C で 10 分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq 40 ml を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を brine で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-MeOH=5:1~1:1）にて精製した。このものを MeOH 60 ml、クロロホルム 80 ml、1,4-ジオキサン 10 ml に溶解し、4M HCl-EtOAc 4 ml を加えしばらく攪拌したのち、溶媒を減圧留去、ジエチルエーテルで洗浄し、102 mg の 4-(3-クロロ-5-[[4-(4-クロロ-2-チエニル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)ピペラジン-1-カルボキサミド 塩酸塩を得た。

### 実施例 3 8

実施例 3 3 1 の化合物 1.20 g、THF 40 ml の溶液に、トリエチルアミン 1.29 ml を加え、氷冷下トリフルオロ酢酸無水物 0.57 ml を加え、室温に昇温後 3 日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq を加えた後、クロロホルム-MeOH (7:3) にて抽出、brine で有機層を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-EtOAc=6:1~1:1、ヘキサン-THF=1:1~0:1）にて精製、このものをクロロホルムで洗浄し、882 mg の 5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-(4-シアノピペリジン-1-イル)ニコチンアミドを得た。

このうち 120 mg を THF-MeOH に懸濁させ、0.1M HCl-EtOAc 溶液を加え、溶媒を減圧留去、EtOH-ジエチルエーテルを加え析出物を濾取、106 mg の 5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-(4-シアノピペリジン-1-イル)ニコチンアミド 塩酸塩を得た。

### 実施例 3 9

実施例 1 6 の化合物 300 mg、THF 6 ml の溶液に、N-メチルモルホリン 56  $\mu$ l を加え、-15 °C にてクロロギ酸イソブチル 60  $\mu$ l を加え 2 時間攪拌した。このものにメタンサルホンアミド 219 mg、THF 4 ml の溶液に、水素化ナトリウム 74 mg を加え室温下 2 時間攪拌した懸濁液に加え、室温にて 2 時間、50 °C にて 20 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、析出した固体をろ取、THF にて洗浄した後、シリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（クロロホルム-MeOH=100：0～5：1）にて精製した。このものを EtOH に懸濁させ、0.4M HCl-EtOAc 溶液を加え、析出物を濾取、119 mg の 5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-[4-(N-メタンスルフォニルカルバモイル)ピペリジン-1-イル]ニコチンアミド 塩酸塩を得た。

#### 実施例 4 0

実施例 1 6 の化合物 300 mg、THF 6 ml の溶液に、N-メチルモルホリン 56  $\mu$ l を加え、-15. °C にてクロロギ酸イソブチル 60  $\mu$ l を加え 1.5 時間攪拌した。このものに、メタンスルホンアミド 96 mg-THF 4 ml 溶液、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 348  $\mu$ l を加え室温下 19 時間、50°C にて 2 日間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq を加えた後、EtOAc にて抽出、brine で有機層を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-THF=2：1～0：1）にて精製後、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-MeOH=100：0～100：3）にて精製した。このものをクロロホルム-EtOH に溶解させ、0.1M HCl-EtOAc 溶液を加え、溶媒を減圧留去、EtOH-ジエチルエーテルを加え析出物を濾取、30 mg の 5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-(4-(3-[2-(メタンスルフォニルイミノ)アゼピン-1-イル]プロピルアミノカルボニル)ピペリジン-1-イル)ニコチンアミド 塩酸塩を得た。

#### 実施例 4 1

実施例 1 6 の化合物の THF 溶液（0.0856 mM）1.8 ml に、サルコシンエチルエステル 塩酸塩 70 mg、PS-DCC（1.35 mmol/g）342 mg、HOBt の THF 溶液（0.77 mM）0.2 ml、トリエチルアミン 60  $\mu$ l を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に THF 2 ml、PS-イソシアナート（1.25 mmol/g）370 mg、PS-トリスアミン（3.75 mmol/g）205 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-MeOH=99：1～97：3）で精製した。このものを EtOAc 2 ml に溶解し、室温で 4M HCl-EtOAc 1 ml を加え、15 分間攪拌し、析出した固体を濾

取した。このものを EtOH 2 ml に溶解し、室温で 1M NaOH aq 0.2 ml を加え、50 °C で 160 分攪拌したのち、室温で 1M HCl aq 0.6 ml を加え一晩攪拌した後、析出した固体を濾取し、49 mg の[1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロ-2-チエニル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)-4-ピペラジル]カルボニル(メチル)アミノ]酢酸 塩酸塩を得た。

#### 実施例 4 2

実施例 1 6 の化合物の THF 溶液 (0.0856 mM) 1.8 ml に、モルホリン 39 mg、PS-DCC (1.35 mmol/g) 342 mg、HOBt の THF 溶液 (0.77 mM) 0.2 ml を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に THF 2 ml、PS-イソシアナート (1.25 mmol/g) 370 mg、PS-トリスアミン (3.75 mmol/g) 205 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-MeOH=99 : 1 ~ 97 : 3) で精製した。このものを EtOAc 2 ml に溶解し、室温で 4M HCl-EtOAc 1 ml を加え、15 分間攪拌し、析出した固体を濾取し、84 mg の 5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-[4-(モルホリノカルボニル)ピペリジノ]ニコチンアミド 塩酸塩を得た。

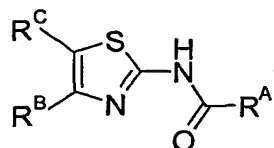
以下の表 1 1 ~ 2 1 に、実施例化合物の構造と物理的性状を示す。なお、表中の記号は以下の意味を示す (以下同様)。

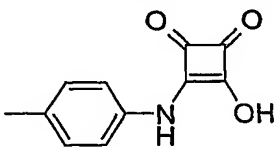
Ex : 実施例番号 (Ex の欄に実施例番号のみが記載されている場合、その化合物が塩酸塩であることを示し、実施例番号のあとに斜線 (/) 及び記号が記載されている場合、それぞれ、/AcOH : 酢酸塩 ; /TFA : トリフルオロ酢酸塩 ; /free : フリー体 ; を示す)、  
Syn : 製造方法 (数字はその番号を実施例番号として有する実施例と同様に合成したことを示す)、

$R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, R^I$  : 一般式中の置換基 (nPen : ノルマルペンチル、cPen : シクロペンチル、vinyl : ビニル、naph : ナフチル、Ms : メタンスルホニル、oxo : オキシ、Py : ピリジル、pra : ピラゾール-3-イル、ttrz : テトラゾール-5-イル、bimid : ベンゾイミダゾール-1-イル、oxido : オキシド、di 及び tri : それぞれジ及びトリ (2つ

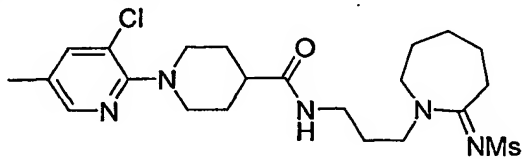
又は3つの該置換基が置換していることを示す)を示す。

(表 1 1)

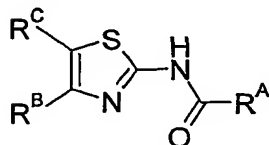


| Ex      | $R^A$ ; $R^B$ ; $R^C$  | Data |
|---------|--|------|
| 1       | $R^A$ :4-cyano-Ph; $R^B$ :4-F-Ph; $R^C$ :4-cHex-pipa   | 490. |
| 2       | $R^A$ :2-MeO-4-py; $R^B$ :5-Cl-2-The; $R^C$ :4-cHex-pipa   | 518. |
| 3       | $R^A$ :2-MeO-4-py; $R^B$ :5-Cl-2-The; $R^C$ :4-nPr-pipa  | 477. |
| 4       | $R^A$ :3-Cl-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph; $R^B$ :4-F-Ph; $R^C$ :4-cHex-pipa  | 559. |
| 5/free  | $R^A$ :5,6-diCl-3-py; $R^B$ :4-Cl-2-The; $R^C$ :4-cHex-pipa  | 556. |
| 6       | $R^A$ :5-Cl-6-HO-3-py; $R^B$ :4-Cl-2-The; $R^C$ :4-cHex-pipa   | 538. |
| 7/TFA   | $R^A$ :3-Cl-4-HOCH <sub>2</sub> CH(Me)O-Ph; $R^B$ :4-Cl-2-The; $R^C$ :4-cHex-pipa  | 595. |
| 8       | $R^A$ :3-F-4-HO-Ph; $R^B$ :4-Cl-2-The; $R^C$ :4-cHex-pipa  | 521. |
| 9       | $R^A$ :3-Cl-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph; $R^B$ :4-Cl-2-The; $R^C$ :4-cHex-pipa  | 581. |
| 10/AcOH | $R^A$ :2-MeO-4-py; $R^B$ :4-Cl-2-The; $R^C$ :pipa  | 436. |
| 11      | $R^A$ :2-MeO-4-py; $R^B$ :2-The; $R^C$ :4-cHex-pipa  | 484. |
| 12      | $R^A$ :5-Cl-6-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3-py; $R^B$ :4-Cl-2-The; $R^C$ :4-cHex-pipa                                      | 582. |
| 13/free | $R^A$ :5-Cl-6-(4-(EtO <sub>2</sub> C)-pipe)-3-py; $R^B$ :4-Cl-2-The; $R^C$ :4-cHex-pipa  | 677. |
| 14      | $R^A$ :2-MeO-4-py; $R^B$ :4-Cl-2-The; $R^C$ :4-Bn-pipa   | 526. |
| 15      | $R^A$ :4-H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -Ph; $R^B$ :4-Cl-2-The; $R^C$ :4-cHex-pipa  | 516. |
| 16      | $R^A$ :5-Cl-6-(4-(HO <sub>2</sub> C)-pipe)-3-py; $R^B$ :4-Cl-2-The; $R^C$ :4-cHex-pipa   | 649. |
| 17      | $R^A$ :4-((H <sub>2</sub> NOC)-CH <sub>2</sub> )-Ph; $R^B$ :4-F-Ph; $R^C$ :4-cHex-pipa   | 522. |
| 18      | $R^A$ :<br> ; $R^B$ :4-F-Ph; $R^C$ :4-cHex-pipa | 576. |
| 19      | $R^A$ :2,3-diHO-quinoxalin-6-yl; $R^B$ :4-F-Ph; $R^C$ :4-cHex-pipa   | 549. |
| 20      | $R^A$ :4-HOCH <sub>2</sub> -Ph; $R^B$ :4-F-Ph; $R^C$ :4-cHex-pipa  | 495. |
| 21/free | $R^A$ :4-(ttrz-CH <sub>2</sub> )-Ph; $R^B$ :4-F-Ph; $R^C$ :4-cHex-pipa   | 547. |
| 22      | $R^A$ :4-((MeO <sub>2</sub> C)-HNCH <sub>2</sub> )-Ph; $R^B$ :4-F-Ph; $R^C$ :4-cHex-pipa   | 552. |
| 23      | $R^A$ :4-MsHNCH <sub>2</sub> -Ph; $R^B$ :4-F-Ph; $R^C$ :4-cHex-pipa  | 572. |
| 24/free | $R^A$ :4-((MeO <sub>2</sub> C)-OCHN)-Ph; $R^B$ :4-F-Ph; $R^C$ :4-cHex-pipa   | 566. |
| 25/free | $R^A$ :4-(MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(OCHN))-Ph; $R^B$ :4-F-Ph; $R^C$ :4-cHex-pipa  | 566. |
| 26      | $R^A$ :2-MeO-4-py; $R^B$ :4-F-Ph; $R^C$ :pipa  | 414. |
| 27      | $R^A$ :2-MeO-4-py; $R^B$ :4-F-Ph; $R^C$ :4-allyl-pipa  | 454. |
| 28      | $R^A$ :2-MeO-4-py; $R^B$ :4-Cl-2-The; $R^C$ :1-oxido-tmor  | 469. |
| 29      | $R^A$ :2-MeO-4-py; $R^B$ :4-Cl-2-The; $R^C$ :4-(1-oxido-tmor)-pipe   | 552. |
| 30      | $R^A$ :3-Cl-4-(HOCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> O)-Ph; $R^B$ :4-Cl-2-The; $R^C$ :4-cHex-pipa                                | 611. |

(表 1 1 続き)

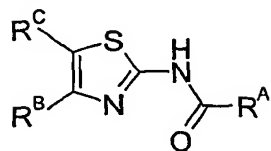
| Ex | $R^A$ ; $R^B$ ; $R^C$   | Data |
|----|---|------|
| 31 | $R^A$ :3-Me-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph ; $R^B$ :4-Cl-2-The ; $R^C$ :4-cHex-pipa   | 561. |
| 32 | $R^A$ :2-MeO-4-py ; $R^B$ :4-Cl-2-The ; $R^C$ :1,1-dioxido-tmor   | 485. |
| 33 | $R^A$ :2-MeO <sub>2</sub> C-quinolin-6-yl ; $R^B$ :4-Cl-2-The ; $R^C$ :4-cHex-pipa  | 595. |
| 34 | $R^A$ :7-HO-quinolin-3-yl ; $R^B$ :4-Cl-2-The ; $R^C$ :4-cHex-pipa  | 554. |
| 35 | $R^A$ :3-Cl-4-H <sub>2</sub> N-Ph ; $R^B$ :4-Cl-2-The ; $R^C$ :4-cHex-pipa  | 536. |
| 36 | $R^A$ :5-Cl-6-(4-((HO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> )-pipe)-3-py ; $R^B$ :4-Cl-2-The ;<br>$R^C$ :4-cHex-pipa                              | 663. |
| 37 | $R^A$ :5-Cl-6-(4-(H <sub>2</sub> NOC)-pipe)-3-py ; $R^B$ :4-Cl-2-The ; $R^C$ :4-cHex-pipa   | 649. |
| 38 | $R^A$ :5-Cl-6-(4-cyano-pipe)-3-py ; $R^B$ :4-Cl-2-The ; $R^C$ :4-cHex-pipa  | 630. |
| 39 | $R^A$ :5-Cl-6-(4-(MsHN-OC)-pipe)-3-py ; $R^B$ :4-Cl-2-The ;<br>$R^C$ :4-cHex-pipa   | 726. |
| 40 | $R^A$ :<br><br>$R^C$ :4-cHex-pipa<br>; $R^B$ :4-Cl-2-The ; | 878. |
| 41 | $R^A$ :5-Cl-6-(4-((HO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> -(Me)NOC)-pipe)-3-py ; $R^B$ :4-Cl-2-The ;<br>$R^C$ :4-cHex-pipa                      | 720. |
| 42 | $R^A$ :5-Cl-6-(4-(mor-OC)-pipe)-3-py ; $R^B$ :4-Cl-2-The ; $R^C$ :4-cHex-pipa   | 718. |

(表 1 2)



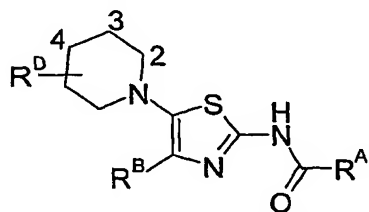
| Ex | $R^A$        | $R^B$      | $R^C$   | MS   | Syn |
|----|--------------|------------|---|------|-----|
| 43 | 3,5-diMeO-Ph | 4-F-Ph     | -N(Me)((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe)               | 446. | 2   |
| 44 | 3,5-diMeO-Ph | 4-F-Ph     | -N(Me)((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> ) | 459. | 2   |
| 45 | 3,5-diMeO-Ph | 4-F-Ph     | -N(Me)((CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe <sub>2</sub> ) | 473. | 2   |
| 46 | 3,5-diMeO-Ph | 4-F-Ph     | -N(Me)((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)(cHex))       | 527. | 2   |
| 47 | 3,5-diMeO-Ph | 4-F-Ph     | -N(Me)((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -pipe)             | 499. | 2   |
| 48 | 2-MeO-4-py   | 4-Cl-2-The | -N(Me)((CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -mor)              | 508. | 5   |
| 49 | 2-MeO-4-py   | 4-Cl-2-The | -N(Me)(1-nBu-pyrrolidin-3-yl)                             | 506. | 5   |
| 50 | 2-MeO-4-py   | 4-Cl-2-The | -N(Me)(1-nBu-piperidin-4-yl)                              | 520. | 5   |
| 51 | 2-MeO-4-py   | 4-Cl-2-The | -N(Me)(quinuclidin-3-yl)                                  | 490. | 5   |
| 52 | 2-MeO-4-py   | 4-Cl-2-The | -N(cHex)((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -mor)            | 562. | 5   |

(表 1 3)



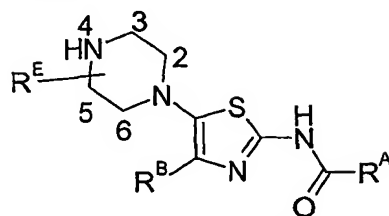
| Ex | R <sup>A</sup> | R <sup>B</sup> | R <sup>C</sup>      | MS   | Syn |
|----|----------------|----------------|---------------------|------|-----|
| 53 | 2-MeO-4-py     | 4-F-Ph         | imid                | 396. | 2   |
| 54 | 2-MeO-4-py     | 4-F-Ph         | 4-Ph-imid           | 472. | 2   |
| 55 | 2-MeO-4-py     | 4-F-Ph         | 3-pipe-azet         | 468. | 2   |
| 56 | 2-MeO-4-py     | 4-Cl-2-The     | tmor                | 453. | 5   |
| 57 | 2-MeO-4-py     | 4-Cl-2-The     | 3-(4-nPr-pipe)-azet | 532. | 5   |
| 58 | quinolin-6-yl  | 4-Cl-2-The     | mor                 | 457. | 5   |

(表 1 4)



| Ex      | R <sup>A</sup>                | R <sup>B</sup> | R <sup>D</sup>   | MS       | Syn |
|---------|-------------------------------|----------------|--|----------|-----|
| 59      | 2-MeO-4-py                    | 4-F-Ph         | 4-nPr  | 455.     | 3   |
| 60      | 2-MeO-4-py                    | 4-F-Ph         | 4-nPrO   | 471.     | 3   |
| 61      | 2-MeO-4-py                    | 4-F-Ph         | 4-mor  | 498.     | 2   |
| 62      | 2-MeO-4-py                    | 4-F-Ph         | 4-Ph-4-AcHN  | MM;545.  | 3   |
| 63      | quinolin-6-yl                 | 4-F-Ph         | 4-nPr  | 475.     | 2   |
| 64      | 3-F-4-HO-Ph                   | 4-Cl-2-The     | 4-nPr  | 480.     | 8   |
| 65/free | 3-F-4-MeOCH <sub>2</sub> O-Ph | 4-Cl-2-The     | 4-nPr  | 524.     | 5   |
| 66      | 2-MeO-4-py                    | 4-Cl-2-The     | 4-nPr  | 477.     | 5   |
| 67      | quinolin-6-yl                 | 4-Cl-2-The     | 4-nPr  | 497.     | 5   |
| 68      | 2-MeO-4-py                    | 4-Cl-2-The     | 2-((Me <sub>2</sub> N)-CH <sub>2</sub> )                     | 492.     | 5   |
| 69      | 2-MeO-4-py                    | 4-Cl-2-The     | 3-((Me <sub>2</sub> N)-CH <sub>2</sub> )                     | 492.     | 5   |
| 70      | 2-MeO-4-py                    | 4-Cl-2-The     | 4-(Me)(nPr)N   | 506.     | 5   |
| 71      | 2-MeO-4-py                    | 4-Cl-2-The     | 4-(Me)(cHex)N  | 546.     | 5   |
| 72      | 2-MeO-4-py                    | 4-Cl-2-The     | 4-(Me)((F <sub>3</sub> C)-CH <sub>2</sub> )N                 | 546.     | 5   |
| 73      | 2-MeO-4-py                    | 4-Cl-2-The     | 4-(Me)((F <sub>3</sub> C)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )N | 560.     | 5   |
| 74      | 2-MeO-4-py                    | 4-Cl-2-The     | 4-mor  | 520.     | 5   |
| 75      | 2-MeO-4-py                    | 4-Cl-2-The     | 4-tmor   | 536.     | 5   |
| 76      | 2-MeO-4-py                    | 4-Cl-2-The     | 4-pipe   | 518.     | 5   |
| 77/free | 5,6-diCl-3-py                 | 4-Cl-2-The     | 4-pipe   | 556,558. | 5   |
| 78/free | 5,6-diCl-3-py                 | 4-Cl-2-The     | 4-(3-F-pyrr)   | 560.     | 5   |
| 79      | quinolin-6-yl                 | 5-Cl-2-The     | 4-nPr  | 497.     | 3   |
| 80      | quinolin-6-yl                 | 5-Cl-2-The     |  | 495.     | 3   |

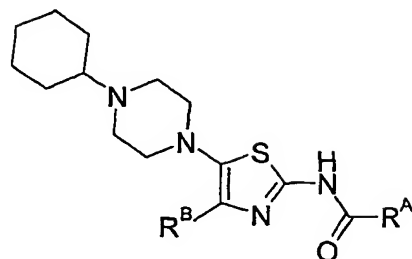
(表 15)



| Ex       | R <sup>A</sup>                                    | R <sup>B</sup> | R <sup>E</sup>   | MS      | Syn |
|----------|---|----------------|--|---------|-----|
| 81/free  | 2-MeO-4-py  | 4-F-Ph         | 4-((HO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> )                 | 472.    | 16  |
| 82/free  | 2-MeO-4-py  | 4-F-Ph         | 4-((EtO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> )                | 500.    | 27  |
| 83       | 2-MeO-4-py  | 4-F-Ph         | 4-BnO <sub>2</sub> C                                     | 547.    | 2   |
| 84       | 2-MeO-4-py  | 4-F-Ph         | 4-(cyano-CH <sub>2</sub> )                               | MM;452. | 27  |
| 85       | 2-MeO-4-py  | 4-F-Ph         | 4-((Me <sub>2</sub> N)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ) | 485.    | 27  |
| 86       | 2-MeO-4-py  | 4-F-Ph         | (trans)-2,5-diMe-4-nBu                                   | 498.    | 3   |
| 87       | 2-MeO-4-py  | 4-Cl-2-The     | 3-oxo  | 450.    | 5   |
| 88       | 2-MeO-4-py  | 4-Cl-2-The     | 4-nPr  | 478.    | 5   |
| 89       | 2-MeO-4-py  | 4-Cl-2-The     | 4-nBu  | 492.    | 14  |
| 90       | 2-MeO-4-py  | 4-Cl-2-The     | (3R*,5S*)-3,5-diMe-4-nPr                                 | 506.    | 5   |
| 91/free  | 2-MeO-4-py  | 4-Cl-2-The     | 4-((HO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> )                 | 494.    | 16  |
| 92       | 2-MeO-4-py  | 4-Cl-2-The     | 4-((EtO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> )                | 522.    | 14  |
| 93       | 2-MeO-4-py  | 4-Cl-2-The     | 4-((Me <sub>2</sub> NOC)-CH <sub>2</sub> )               | 521.    | 25  |
| 94       | 2-MeO-4-py  | 4-Cl-2-The     | 4-((pipe-OC)-CH <sub>2</sub> )                           | 561.    | 25  |
| 95       | 2-MeO-4-py  | 4-Cl-2-The     | 4-((2-py)-CH <sub>2</sub> )                              | 527.    | 14  |
| 96       | 2-MeO-4-py  | 4-Cl-2-The     | 4-((2-The)-CH <sub>2</sub> )                             | 532.    | 14  |
| 97       | 2-MeO-4-py  | 4-Cl-2-The     | 4-((2-oxo-pyrr)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )        | 547.    | 27  |
| 98       | 2-MeO-4-py  | 4-Cl-2-The     | 4-cPen   | 504.    | 14  |
| 99       | 2-MeO-4-py  | 4-Cl-2-The     | 4-(4-Et-cHex)  | 546.    | 14  |
| 100      | 2-MeO-4-py  | 4-Cl-2-The     | 4-cHept  | 532.    | 5   |
| 101      | 2-MeO-4-py  | 4-Cl-2-The     | 4-(allyl-O <sub>2</sub> C)                               | 519.    | 5   |
| 102      | 2-MeO-4-py  | 4-Cl-2-The     | 4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)                             | 520.    | 14  |
| 103      | 3-Cl-4-HO(C H <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph    | 4-Cl-2-The     | 4-nPr  | 541.    | 9   |
| 104/free | 5,6-diCl-3-py                                     | 4-Cl-2-The     | 4-nPr  | 516.    | 5   |
| 105      | 5-Cl-6-HO(C H <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> HN-3-py | 4-Cl-2-The     | 4-nPr  | 541.    | 13  |

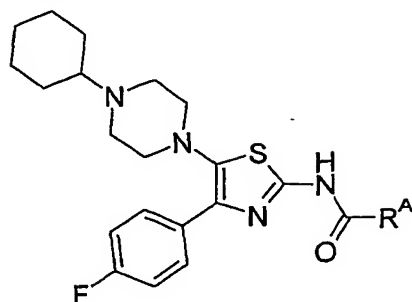


(表 16)



| Ex       | R <sup>A</sup>                                    | R <sup>B</sup>          | MS       | Syn |
|----------|---|-------------------------|----------|-----|
| 106      | 2-MeO-4-py  | 3-F <sub>3</sub> C-Ph   | 546.     | 5   |
| 107      | 2-MeO-4-py  | 4-F <sub>3</sub> C-Ph   | 546.     | 2   |
| 108      | 2-MeO-4-py  | 4-HO <sub>2</sub> C-Ph  | 522.     | 16  |
| 109      | 2-MeO-4-py  | 4-H <sub>2</sub> NOC-Ph | 521.     | 17  |
| 110      | 2-MeO-4-py  | 3-cyano-Ph              | 503.     | 5   |
| 111      | 2-MeO-4-py  | 4-cyano-Ph              | 503.     | 2   |
| 112      | 2-MeO-4-py  | 4-Me <sub>2</sub> N-Ph  | 521.     | 2   |
| 113      | 2-MeO-4-py  | 4-O <sub>2</sub> N-Ph   | 523.     | 2   |
| 114/free | 5,6-diCl-3-py                                     | 3-Cl-Ph                 | 550.     | 5   |
| 115/free | 5,6-diCl-3-py                                     | 3-F <sub>3</sub> C-Ph   | 584.     | 5   |
| 116      | 2-MeO-4-py  | 5-Me-2-Fur              | 482.     | 2   |
| 117      | 2-MeO-4-py  | 3-F-2-The               | 502.     | 5   |
| 118      | 2-MeO-4-py  | 4-F-2-The               | 502.     | 5   |
| 119      | 2-MeO-4-py  | 5-F-2-The               | 502.     | 5   |
| 120      | 2-MeO-4-py  | 3-Cl-2-The              | 518.     | 5   |
| 121      | 3-F-4-HO-Ph                                       | 5-Cl-2-The              | 521.     | 8   |
| 122/free | 3-F-4-MeOCH <sub>2</sub> O-Ph                     | 5-Cl-2-The              |          | 5   |
| 123      | 3-F-4-MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph     | 5-Cl-2-The              | 579.     | 3   |
| 124      | 3,5-diF-4-MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph | 5-Cl-2-The              | 597.     | 3   |
| 125      | 3-Cl-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph     | 5-Cl-2-The              | 581.     | 9   |
| 126      | 3-Cl-4-MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph    | 5-Cl-2-The              | 595.     | 3   |
| 127/free | 3-Cl-4-TBSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph   | 5-Cl-2-The              | 695.     | 5   |
| 128      | 2-Cl-6-Me-4-py                                    | 5-Cl-2-The              | 536.     | 3   |
| 129      | 2-Cl-6-MeO-4-py                                   | 5-Cl-2-The              | 552.     | 3   |
| 130      | 5-MeO-3-py  | 5-Cl-2-The              | 518.     | 3   |
| 131      | 2-MeO-6-Me-4-py                                   | 5-Cl-2-The              | 532.     | 3   |
| 132/free | 2,6-diMeO-pyrimidin-4-yl                          | 5-Cl-2-The              | 549.     | 3   |
| 133      | quinolin-6-yl                                     | 5-Cl-2-The              | 538.     | 3   |
| 134      | 2-MeO-4-py  | 5-Cl-3-The              | 518.     | 5   |
| 135      | 2-MeO-4-py  | 4-Br-2-The              | 562,564. | 5   |
| 136      | 2-MeO-4-py  | 5-Br-2-The              | 562,564. | 2   |
| 137      | 2-MeO-4-py  | 4-F-5-Cl-2-The          | 536.     | 5   |
| 138      | 2-MeO-4-py  | 4,5-diCl-2-The          | 552.     | 5   |
| 139      | 2-MeO-4-py  | 4-Me-2-The              | 498.     | 5   |
| 140      | 2-MeO-4-py  | 5-Me-2-The              | 498.     | 2   |

(表 17)

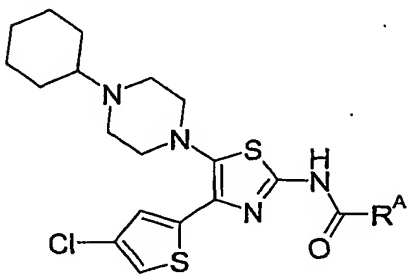


| Ex       | R <sup>A</sup>   | MS   | Syn |
|----------|--|------|-----|
| 141      | 4-(cyano-CH <sub>2</sub> )-Ph                                    | 504. | 2   |
| 142      | 3-((HO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> )-Ph                      | 523. | 16  |
| 143      | 4-((HO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> )-Ph                      | 523. | 16  |
| 144      | 3-((MeO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> )-Ph                     | 537. | 5   |
| 145      | 4-((MeO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> )-Ph                     | 537. | 5   |
| 146      | 3-((H <sub>2</sub> NOC)-CH <sub>2</sub> )-Ph                     | 522. | 17  |
| 147      |  | 604. | 2   |
| 148/free | 4-AcOCH <sub>2</sub> -Ph   | 537. | 2   |
| 149      | 4-H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -Ph                            | 494. | 15  |
| 150      | 4-AcHNCH <sub>2</sub> -Ph  | 536. | 2   |
| 151/free | 4-BocHNCH <sub>2</sub> -Ph                                       | 594. | 2   |
| 152      | 4-((H <sub>2</sub> NOC)-HNCH <sub>2</sub> )-Ph                   | 537. | 2   |
| 153      | 4-((H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S)-HNCH <sub>2</sub> )-Ph     | 573. | 2   |
| 154      | 4-HO-3-(mor-CH <sub>2</sub> )-Ph                                 | 580. | 2   |
| 155      | 4-((2-oxo-pyrr)-CH <sub>2</sub> )-Ph                             | 562. | 2   |
| 156      | 4-(cyano-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )-Ph                    | 518. | 5   |
| 157      | 4-((E)-2-cyanovinyl)-Ph  | 516. | 5   |
| 158      | 3-F-4-F <sub>3</sub> C-Ph  | 551. | 1   |
| 159      | 3-F-4-((Me <sub>2</sub> N)-CH <sub>2</sub> )-Ph                  | 540. | 2   |
| 160      | 3-cyano-Ph   | 490. | 1   |
| 161      | 3-Cl-4-((HO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> O)-Ph                | 573. | 16  |
| 162      | 3-Cl-4-((MeO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> O)-Ph               | 587. | 2   |
| 163      | 3-Cl-4-MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                   | 573. | 2   |
| 164      | 3-F-4-((Me <sub>2</sub> N)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O)-Ph | 540. | 2   |
| 165      | 4-PhO-Ph   | 557. | 2   |
| 166      | 4-(4-HO-PhO)-Ph  | 573. | 8   |
| 167/free | 4-(4-MeOCH <sub>2</sub> O-PhO)-Ph                                | 617. | 5   |
| 168/free | 4-H <sub>2</sub> N-Ph  | 480. | 9   |
| 169/free | 4-BocHN-Ph   | 580. | 2   |
| 170      | 4-MsHN-Ph  | 558. | 2   |

(表 1 7 続き)

| Ex       | R <sup>A</sup>                                 | MS      | Syn |
|----------|--|---------|-----|
| 171      | 4-((HO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> HN)-Ph  | 538.    | 16  |
| 172/free | 4-((EtO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> HN)-Ph | 566.    | 14  |
| 173/free | 4-(MeOCH <sub>2</sub> -(OCHN))-Ph              | 552.    | 24  |
| 174      | 4-((HO <sub>2</sub> C)-(OCHN))-Ph              | 552.    | 16  |
| 175      | 4-mor-Ph                                       | 550.    | 5   |
| 176      | 4-pipa-Ph                                      | 549.    | 15  |
| 177      | 4-(4-Me-pipa)-Ph                               | 563.    | 14  |
| 178      | 4-(4-Ac-pipa)-Ph                               | 591.    | 5   |
| 179/free | 4-(4-Boc-pipa)-Ph                              | 649.    | 5   |
| 180/free | 4-HO <sub>3</sub> S-Ph                         | 545.    | 2   |
| 181      | 2-naph   | 515.    | 1   |
| 182      | 6-HO-2-naph                                    | 531.    | 2   |
| 183/free | 5,6-diCl-3-py                                  | 534.    | 5   |
| 184      | 1,3-benzodioxolan-5-yl                         | 509.    | 1   |
| 185      | 3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl       | 536.    | 5   |
| 186/free | 1H-indol-5-yl                                  | MM;503. | 2   |
| 187      | 2-Me-isoindolin-5-yl                           | 520.    | 2   |
| 188      | 5-bimid  | 505.    | 2   |
| 189      | quinolin-2-yl                                  | 516.    | 2   |
| 190      | quinolin-3-yl                                  | 516.    | 2   |
| 191      | quinolin-4-yl                                  | 516.    | 5   |
| 192      | quinolin-6-yl                                  | 516.    | 2   |
| 193      | quinolin-7-yl                                  | 516.    | 5   |
| 194      | 2-HO-quinolin-6-yl                             | 532.    | 2   |
| 195      | 2-MeO-quinolin-6-yl                            | 546.    | 5   |
| 196      | isoquinolin-3-yl                               | 516.    | 2   |
| 197      | isoquinolin-7-yl                               | 516.    | 5   |
| 198/free | 2,3-diBnO-quinoxalin-6-yl                      | 729.    | 5   |
| 199      | imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl                     | 505.    | 2   |

(表 1 8)



| Ex       | R <sup>A</sup>                                  | MS   | Syn |
|----------|---|------|-----|
| 200      | 5-Me-1-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -pra   | 549. | 9   |
| 201/free | 5-Me-1-TBSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -pra | 663. | 5   |

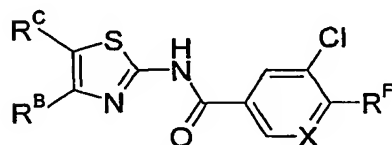
(表 1 8 続き)

| Ex       | R <sup>A</sup>  | MS       | Syn |
|----------|---|----------|-----|
| 202      | 3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl                                | 558.     | 5   |
| 203      | 2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-5-yl  | 544.     | 5   |
| 204      | 2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl  | 544.     | 5   |
| 205      | 2-oxo-3-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl   | 588.     | 9   |
| 206/free | 2-oxo-3-TBSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl | 702.     | 5   |
| 207      | quinolin-3-yl   | 538.     | 5   |
| 208      | quinolin-6-yl   | 538.     | 5   |
| 209      | quinolin-7-yl   | 538.     | 5   |
| 210/free | 2-Br-quinolin-6-yl  | 615,617. | 5   |
| 211      | 2-HO <sub>2</sub> C-quinolin-6-yl                                       | MN;580.  | 16  |
| 212      | 2-H <sub>2</sub> NOC-quinolin-6-yl                                      | 581.     | 5   |
| 213/free | 7-BnO-quinolin-3-yl   | 644.     | 5   |
| 214      | isoquinolin-6-yl  | 538.     | 5   |
| 215      | isoquinolin-7-yl  | 538.     | 5   |
| 216      | imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl  | 527.     | 5   |
| 217      | 3-Cl-4-((1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-Ph)                         | 662.     | 5   |
| 218/free | 3-F-4-MeOCH <sub>2</sub> O-Ph   | 565.     | 5   |
| 219      | 3,5-diF-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                        | 583.     | 7   |
| 220      | 3,5-diF-4-tBuO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                      | 639.     | 5   |
| 221      | 3,4,5-triF-Ph   | 541.     | 5   |
| 222      | 3-Cl-5-F-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                       | 599.     | 9   |
| 223/free | 3-Cl-5-F-4-TBSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                     | 713.     | 5   |
| 224      | 3-Cl-4-MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> HNCH <sub>2</sub> -Ph         | 608.     | 15  |
| 225/free | 3-Cl-4-MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Boc)CH <sub>2</sub> -Ph     | 708.     | 5   |
| 226      | 3-Cl-4-HO-Ph  | 537.     | 8   |
| 227/free | 3-Cl-4-MeOCH <sub>2</sub> O-Ph  | 581.     | 5   |
| 228      | 3-Cl-4-((tetrahydro-2-fur)-CH <sub>2</sub> O)-Ph                        | 621.     | 5   |
| 229      | 3-Cl-4-MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                          | 595.     | 5   |
| 230/free | 3-Cl-4-TBSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                         | 695.     | 5   |
| 231      | 3-Cl-4-H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph             | 580.     | 15  |
| 232/free | 3-Cl-4-BocHN(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                        | 680.     | 5   |
| 233      | 3-Cl-4-tBuOCH <sub>2</sub> CH(Me)O-Ph                                   | 651.     | 5   |
| 234      | 3-Cl-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-Ph                           | 595.     | 9   |
| 235/free | 3-Cl-4-TBSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-Ph                         | 709.     | 5   |
| 236      | 3-Cl-4-(tetrahydro-3-fur-O)-Ph  | 607.     | 5   |
| 237      | 3,5-diCl-4-HO-Ph  | 571.     | 5   |
| 238      | 3,5-diCl-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                       | 615.     | 9   |
| 239/free | 3,5-diCl-4-TBSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                     | 729.     | 5   |
| 240      | 3-Br-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                           | 625,627. | 9   |
| 241/free | 3-Br-4-TBSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                         | 739,741. | 5   |
| 242      | 4-((Me <sub>2</sub> N)-CH <sub>2</sub> )-Ph                             | 544.     | 14  |
| 243/free | 4-BocHNCH <sub>2</sub> -Ph  | 616.     | 5   |

(表 1 8 続き)

| Ex  | R <sup>A</sup>   | MS   | Syn |
|-----|--|------|-----|
| 244 | 3-Me-4-AcO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph                       | 603. | 5   |
| 245 | 2-MeO-4-py   | 518. | 5   |
| 246 | 5-Cl-6-MeO-3-py  | 552. | 5   |
| 247 | 2-EtO-4-py   | 532. | 5   |
| 248 | 5-Cl-6-(HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )(Me)N-3-py                | 595. | 13  |
| 249 | 5-Cl-6-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> HN-3-py                     | 581. | 13  |
| 250 | 5-Cl-6-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-3-py                      | 596. | 12  |
| 251 | 2-AcO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-4-py                          | 590. | 5   |
| 252 | 2-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-4-py                           | 548. | 31  |
| 253 | 5-Cl-6-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> HN-3-py                     | 595. | 13  |
| 254 | 5-Cl-6-MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> HN-3-py                    | 609. | 13  |
| 255 | 5-Cl-6-(1-Me-pyrrolidin-2-yl)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3-py | 649. | 12  |
| 256 | 5-Cl-6-(HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-3-py      | 625. | 13  |
| 257 | 5-Cl-6-HOCH(Me)CH <sub>2</sub> HN-3-py                               | 595. | 13  |
| 258 | 5-Cl-6-((4-(4-F-Bn)-morpholin-2-yl)CH <sub>2</sub> HN)-3-py          | 744. | 13  |
| 259 | 5-Cl-6-((MeO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> HN)-3-py                | 609. | 13  |
| 260 | 5-Cl-6-H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> HN-3-py       | 594. | 13  |
| 261 | 5-Cl-6-(4-HO-cHex)HN-3-py  | 635. | 13  |
| 262 | 5-Cl-6-H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> HN-3-py | 610. | 13  |
| 263 | 5-Cl-6-(2-HO-cHex)HN-3-py  | 635. | 13  |
| 264 | 5-Cl-6-HOCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> HN-3-py               | 611. | 13  |
| 265 | 5-Cl-6-((HO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> HN)-3-py                 | 595. | 16  |
| 266 | 5-Cl-6-(3-Me-oxetan-3-yl-CH <sub>2</sub> O)-3-py                     | 622. | 12  |
| 267 | 5-Cl-6-(tetrahydro-3-Fur-CH <sub>2</sub> O)-3-py                     | 622. | 12  |
| 268 | 5-Cl-6-MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> HN-3-py                    | 595. | 13  |

(表 1 9)

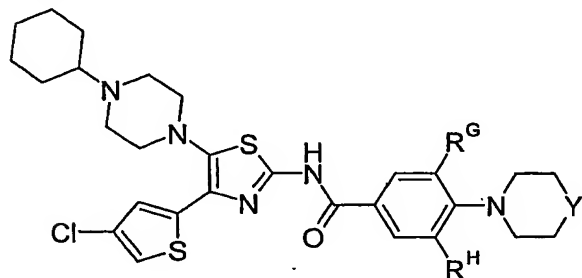


| Ex       | X  | R <sup>F</sup>                            | R <sup>B</sup> | R <sup>C</sup> | MS   | Syn |
|----------|----|---|----------------|----------------|------|-----|
| 269      | CH | 4-cyano-pipe                              | 4-Cl-2-The     | 4-nPr-pipa     | 589. | 5   |
| 270      | CH | 4-HO <sub>2</sub> C-pipe                  | 4-Cl-2-The     | 4-nPr-pipa     | 608. | 16  |
| 271      | CH | 4-EtO <sub>2</sub> C-pipe                 | 4-Cl-2-The     | 4-nPr-pipa     | 636. | 5   |
| 272      | CH | 4-H <sub>2</sub> NOC-pipe                 | 4-Cl-2-The     | 4-nPr-pipa     | 607. | 7   |
| 273/free | CH | 4-(PhC(Me) <sub>2</sub> -(HNO<br>C))-pipe | 4-Cl-2-The     | 4-nPr-pipa     | 725. | 25  |
| 274      | CH | 4-HO-pipe                                 | 4-Cl-2-The     | 4-nPr-pipa     | 580. | 9   |
| 275/free | CH | 4-TBSO-pipe                               | 4-Cl-2-The     | 4-nPr-pipa     | 694. | 5   |
| 276      | N  | 4-HO <sub>2</sub> C-pipe                  | 4-F-Ph         | 4-cHex-pipa    | 627. | 16  |
| 277/free | N  | 4-EtO <sub>2</sub> C-pipe                 | 4-F-Ph         | 4-cHex-pipa    | 655. | 13  |

(表 19 続き)

| Ex       | X | R <sup>F</sup>            | R <sup>B</sup>        | R <sup>C</sup>    | MS   | Syn |
|----------|---|---------------------------|-----------------------|-------------------|------|-----|
| 278      | N | 4-HO <sub>2</sub> C-pipe  | 3-Cl-Ph               | 4-cHex-pipa       | 643  | 16  |
| 279      | N | 4-EtO <sub>2</sub> C-pipe | 3-Cl-Ph               | 4-cHex-pipa       | 671. | 13  |
| 280      | N | 4-HO <sub>2</sub> C-pipe  | 3-F <sub>3</sub> C-Ph | 4-cHex-pipa       | 677. | 16  |
| 281      | N | 4-EtO <sub>2</sub> C-pipe | 3-F <sub>3</sub> C-Ph | 4-cHex-pipa       | 705. | 13  |
| 282      | N | 4-HO <sub>2</sub> C-pipe  | 4-Cl-2-The            | 4-nPr-pipa        | 609. | 16  |
| 283/free | N | 4-EtO <sub>2</sub> C-pipe | 4-Cl-2-The            | 4-nPr-pipa        | 637. | 13  |
| 284      | N | 4-H <sub>2</sub> NOC-pipe | 4-Cl-2-The            | 4-nPr-pipa        | 608. | 13  |
| 285      | N | 4-HO-pipe                 | 4-Cl-2-The            | 4-nPr-pipa        | 581. | 13  |
| 286      | N | 4-HO <sub>2</sub> C-pipe  | 4-Cl-2-The            | 4-(3-F-pyrr)-pipe | 653. | 16  |
| 287/free | N | 4-EtO <sub>2</sub> C-pipe | 4-Cl-2-The            | 4-(3-F-pyrr)-pipe | 681. | 13  |
| 288      | N | 4-H <sub>2</sub> NOC-pipe | 4-Cl-2-The            | 4-pipe-pipe       | 648. | 13  |

(表 20)

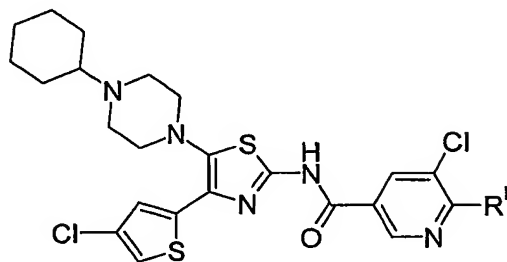


| Ex       | R <sup>G</sup> | R <sup>H</sup> | Y                             | MS   | Syn |
|----------|----------------|----------------|-------------------------------|------|-----|
| 289      | Cl             | H              | CH-cyano                      | 629. | 5   |
| 290      | Cl             | H              | CH-CO <sub>2</sub> H          | 648. | 16  |
| 291      | Cl             | H              | CH-CO <sub>2</sub> Et         | 676. | 5   |
| 292      | Cl             | H              | CH-CONH <sub>2</sub>          | 647. | 17  |
| 293      | Cl             | H              | CH-OH                         | 620. | 9   |
| 294/free | Cl             | H              | CH-OTBS                       | 734. | 5   |
| 295      | Br             | H              | CH-CO <sub>2</sub> H          | 694. | 16  |
| 296/free | Br             | H              | CH-CO <sub>2</sub> Et         | 722. | 5   |
| 297      | Br             | H              | CH-CONH <sub>2</sub>          | 693. | 25  |
| 298      | F              | F              | CH-cyano                      | 631. | 5   |
| 299      | F              | F              | CH-CO <sub>2</sub> H          | 650. | 16  |
| 300/free | F              | F              | CH-CO <sub>2</sub> Et         | 678. | 5   |
| 301      | F              | F              | CH-CONH <sub>2</sub>          | 649. | 25  |
| 302      | F              | Cl             | CH-cyano                      | 647. | 5   |
| 303      | F              | Cl             | CH-CO <sub>2</sub> H          | 666. | 16  |
| 304      | F              | Cl             | CH-CO <sub>2</sub> Et         | 694. | 5   |
| 305      | F              | Cl             | CH-CONH <sub>2</sub>          | 664. | 7   |
| 306/free | F              | Cl             | CH-CONH-C(Me) <sub>2</sub> Ph | 783. | 25  |
| 307/free | F              | Cl             | NH                            | 623. | 15  |
| 308      | F              | Cl             | N-(2-HO-Bn)                   | 729. | 14  |

(表 20 続き)

| Ex       | R <sup>G</sup> | R <sup>H</sup> | Y                                     | MS   | Syn |
|----------|----------------|----------------|---------------------------------------|------|-----|
| 309      | F              | Cl             | N-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H  | 681. | 16  |
| 310/free | F              | Cl             | N-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et | 709. | 14  |
| 311      | F              | Cl             | N-CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>  | 680. | 25  |
| 312/free | F              | Cl             | N-Boc                                 | 723. | 5   |
| 313      | F              | Cl             | N-CO-CH <sub>2</sub> OMe              | 695. | 24  |
| 314      | F              | Cl             | N-CO-CO <sub>2</sub> H                | 695. | 16  |
| 315/free | F              | Cl             | N-CO-CO <sub>2</sub> Et               | 723. | 24  |
| 316      | F              | Cl             | N-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>     | 702. | 15  |
| 317/free | F              | Cl             | N-SO <sub>2</sub> NHBoc               | 802. | 23  |

(表 21)



| Ex  | R <sup>I</sup>                            | MS   | Syn |
|-----|---|------|-----|
| 318 | 3-HO-azet                                 | 593. | 13  |
| 319 | 3-F-pyrr                                  | 609. | 13  |
| 320 | (S)-2-HOCH <sub>2</sub> -pyrr             | 621. | 13  |
| 321 | (R)-2-HOCH <sub>2</sub> -pyrr             | 621. | 13  |
| 322 | 3-HO-pyrr                                 | 607. | 13  |
| 323 | (R)-3-HO-pyrr                             | 607. | 13  |
| 324 | 3-Me <sub>2</sub> N-pyrr                  | 634. | 13  |
| 325 | 4-ttrz-pipe                               | 673. | 21  |
| 326 | 4-F-pipe                                  | 623. | 13  |
| 327 | 3-HOCH <sub>2</sub> -pipe                 | 635. | 13  |
| 328 | 4-HOCH <sub>2</sub> -pipe                 | 635. | 13  |
| 329 | 2-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -pipe | 649. | 13  |
| 330 |   | 689. | 13  |
| 331 | 4-H <sub>2</sub> NOC-pipe                 | 648. | 13  |
| 332 | 4-(MeHNOC)-pipe                           | 662. | 25  |
| 333 | 4-(nPrHNOC)-pipe                          | 690. | 42  |
| 334 | 4-(nPenHNOC)-pipe                         | 718. | 42  |
| 335 | 4-(cHexHNOC)-pipe                         | 730. | 42  |
| 336 | 4-(BnHNOC)-pipe                           | 738. | 42  |
| 337 | 4-((cHex-CH <sub>2</sub> )-(HNOC))-pipe   | 744. | 42  |

(表 2 1 続き)

| Ex       | R <sup>I</sup>  | MS   | Syn |
|----------|---|------|-----|
| 338      | 4-(MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(HNOC))-pipe               | 706. | 42  |
| 339      | 4-(EtO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(HNOC))-pipe               | 720. | 42  |
| 340      | 4-(MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(HNOC))-pipe               | 720. | 42  |
| 341      | 4-(Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(HNOC))-pipe | 733. | 42  |
| 342      | 4-(Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(HNOC))-pipe | 747. | 42  |
| 343      | 4-(Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(HNOC))-pipe | 775. | 42  |
| 344      | 4-Me <sub>2</sub> NOC-pipe  | 676. | 25  |
| 345      | 4-((Me)(nPr)N-OC)-pipe  | 704. | 42  |
| 346      | 4-(MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -((Me)NOC))-pipe            | 720. | 42  |
| 347      | 4-(pipe-OC)-pipe  | 716. | 42  |
| 348      | 4-(tmor-OC)-pipe  | 734. | 42  |
| 349      | 3-HO-pipe   | 621. | 13  |
| 350      | 4-HO-pipe   | 621. | 13  |
| 351      | 4-H <sub>2</sub> N-pipe   | 620. | 15  |
| 352      | 4-BnHN-pipe   | 710. | 13  |
| 353      | 4-AcHN-pipe   | 662. | 24  |
| 354/free | 4-BocHN-pipe  | 720. | 13  |
| 355      | 4-MsHN-pipe   | 698. | 23  |
| 356      | pipa  | 606. | 13  |
| 357      | 3-HOCH <sub>2</sub> -4-Me-pipa                                    | 650. | 13  |
| 358      | 4-((HO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> )-pipa                     | 664. | 16  |
| 359/free | 4-((EtO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> )-pipa                    | 692. | 13  |
| 360      | 4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -pipa                         | 650. | 13  |
| 361      | 4-MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -pipa                        | 664. | 13  |
| 362      | 3-oxo-pipa  | 620. | 13  |
| 363      | 3,5-dioxo-pipa  | 634. | 13  |
| 364      | 4-Ac-pipa   | 648. | 13  |
| 365/free | 4-EtO <sub>2</sub> C-pipa   | 678. | 13  |
| 366      | 4-((4-Me-pipa)-OC)-pipe   | 731. | 25  |
| 367      | 4-Ms-pipa   | 684. | 23  |
| 368      | mor   | 607. | 13  |
| 369      | tmor  | 623. | 13  |
| 370      | 1,4-diazepan-1-yl   | 620. | 13  |
| 371      | 4-Ac-1,4-diazepan-1-yl  | 662. | 13  |
| 372      | 5-oxo-1,4-diazepan-1-yl   | 634. | 13  |
| 373      | 5-HO <sub>2</sub> C-isoindolin-2-yl                               | 683. | 16  |
| 374      | 5-MeO <sub>2</sub> C-isoindolin-2-yl                              | 697. | 13  |

以下の表 2 2 に、いくつかの実施例化合物の NMR データを示す。



(表 2 2)

| Ex  | NMR  |
|-----|--|
| 8   | 1.05-1.20(1H,m),1.21-1.36(2H,m),1.38-1.55(2H,m),1.58-1.68(1H,m),1.82-1.91(2H,m),2.14-2.25(2H,m),3.20-3.40(7H,m),3.55-3.65(2H,m),7.11(1H,dd,J=8.3,8.8Hz),7.49(1H,s),7.56(1H,s),7.83(1H,dd,J=1.4,8.3Hz),8.21(1H,dd,J=1.4,12.6Hz),10.95(1H,brs),12.50(1H,brs).  |
| 9   | 1.06-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.43-1.56(2H,m),1.59-1.68(1H,m),1.80-1.92(2H,m),2.17-2.27(2H,m),3.20-3.44(7H,m),3.54-3.63(2H,m),3.78(2H,t,J=4.9Hz),4.21(2H,t,J=4.9Hz),7.33(1H,d,J=8.8Hz),7.50(1H,d,J=1.5Hz),7.57(1H,d,J=1.5Hz),8.08(1H,dd,J=2.0,8.8Hz),8.24(1H,d,J=2.0Hz),10.89(1H,brs),12.61(1H,brs).         |
| 16  | 1.06-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.40-1.55(2H,m),1.58-1.70(3H,m),1.78-2.00(4H,m),2.15-2.25(2H,m),2.50-2.58(1H,m),2.98-3.09(2H,m),3.23-3.40(7H,m),3.54-3.66(2H,m),3.93-4.02(2H,m),7.48(1H,d,J=1.5Hz),7.57(1H,d,J=1.5Hz),8.40(1H,d,J=1.9Hz),8.83(1H,d,J=1.9Hz),10.98(1H,brs),12.28(1H,brs),12.68(1H,s).           |
| 36  | 1.08-1.20(1H,m),1.21-1.38(4H,m),1.38-1.55(2H,m),1.60-1.68(1H,m),1.74-2.00(4H,m),2.16-2.22(5H,m),2.87(2H,t,J=12.2Hz),3.20-3.34(9H,m),4.04(2H,d,J=13.2Hz),7.50(1H,s),7.57(1H,s),8.39(1H,d,J=2.0Hz),8.83(1H,d,J=2.0Hz),10.34(1H,brs),12.09(1H,brs),12.66(1H,brs).   |
| 42  | 1.14-1.20(1H,m),1.21-1.32(2H,m),1.38-1.53(2H,m),1.60-1.77(5H,m),1.81-1.92(2H,m),2.14-2.25(2H,m),2.88-3.08(3H,m),3.30-3.37(2H,m),3.42-3.50(2H,m),3.52-3.64(4H,m),3.76-3.88(9H,m),4.05-4.12(2H,m),7.49(1H,d,J=1.5Hz),7.58(1H,d,J=1.5Hz),8.40(1H,d,J=1.9Hz),8.83(1H,d,J=1.9Hz),10.77(1H,brs),12.67(1H,brs).       |
| 66  | 0.90(3H,t,J=6.8Hz),1.22-1.49(7H,m),1.75-1.85(2H,m),2.63-2.71(2H,m),3.06-3.16(2H,m),3.92(3H,s),7.42(1H,d,J=2.0Hz),7.43(1H,s),7.51(1H,d,J=2.0Hz),7.54(1H,d,J=5.4Hz),8.36(1H,d,J=5.4Hz),12.80(1H,brs).  |
| 103 | 0.95(3H,t,J=7.3Hz),1.71-1.82(2H,m),3.11-3.36(8H,m),3.60(2H,d,J=10.3Hz),3.78(2H,t,J=5.2Hz),4.21(2H,t,J=4.9Hz),7.33(1H,d,J=8.8Hz),7.50(1H,d,J=1.9Hz),7.58(1H,d,J=2.0Hz),8.08(1H,dd,J=2.0Hz,J=8.8Hz),8.24(1H,d,J=2.0Hz),10.73(1H,brs),12.62(1H,s).  |
| 105 | 0.90(3H,t,J=7.3Hz),1.72-1.82(2H,m),3.11-3.33(8H,m),3.55-3.61(6H,m),7.22(1H,brs),7.49(1H,d,J=1.5Hz),7.57(1H,d,J=1.5Hz),8.28(1H,d,J=1.9Hz),8.74(1H,d,J=2.0Hz),10.88(1H,brs),12.48(1H,s).   |
| 125 | 1.07-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.42-1.55(2H,m),1.60-1.68(1H,m),1.81-1.91(2H,m),2.16-2.26(2H,m),3.20-3.29(7H,m),3.56-3.65(2H,m),3.78(2H,t,J=4.9Hz),4.21(2H,t,J=4.9Hz),7.12(1H,d,J=3.9Hz),7.33(1H,d,J=8.8Hz),7.47(1H,d,J=3.9Hz),8.08(1H,dd,J=8.8,2.0Hz),8.23(1H,d,J=2.0Hz),10.93(1H,brs),12.63(1H,brs).         |
| 204 | 1.07-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.41-1.55(2H,m),1.59-1.68(1H,m),1.82-1.92(2H,m),2.14-2.24(2H,m),3.27-3.35(7H,m),3.55-3.65(2H,m),7.24(1H,d,J=8.3Hz),7.50(1H,d,J=1.5Hz),7.57(1H,d,J=1.5Hz),7.97(1H,dd,J=1.5,8.3Hz),8.06(1H,s),10.74(1H,brs),12.13(1H,s),12.63(1H,brs).   |
| 208 | 1.03-1.20(1H,m),1.21-1.36(2H,m),1.38-1.55(2H,m),1.60-1.68(1H,m),1.82-1.91(2H,m),2.18-2.25(2H,m),3.22-3.40(7H,m),3.55-3.65(2H,m),7.52(1H,s),7.58(1H,s),7.76(1H,dd,J=4.2,8.3Hz),8.21(1H,d,J=8.8Hz),8.40(1H,dd,J=1.5,8.8Hz),8.67(1H,d,J=8.3Hz),8.89(1H,d,J=1.5Hz),9.11(1H,d,J=4.2Hz),11.05(1H,brs),12.96(1H,brs). |

(表 2 2 続き)

| Ex  | NMR   |
|-----|---|
| 214 | 1.03-1.20(1H,m),1.21-1.36(2H,m),1.40-1.55(2H,m),1.60-1.68(1H,m),1.82-1.91(2H,m),2.18-2.28(2H,m),3.20-3.43(7H,m),3.52-3.65(2H,m),7.52(1H,s),7.59(1H,s),8.33-8.40(2H,m),8.50(1H,d,J=8.8Hz),8.73(1H,d,J=5.8Hz),8.90(1H,s),9.78(1H,s),11.20(1H,brs),13.12(1H,brs).  |
| 222 | 1.07-1.20(1H,m),1.21-1.36(2H,m),1.41-1.54(2H,m),1.58-1.68(1H,m),1.80-1.92(2H,m),2.14-2.25(2H,m),3.25-3.37(7H,m),3.56-3.64(2H,m),3.73(2H,t,J=4.9Hz),4.24(2H,t,J=4.9Hz),7.50(1H,d,J=1.0Hz),7.58(1H,d,J=1.0Hz),8.01(1H,dd,J=2.0,11.7Hz),8.11(1H,brs),10.77(1H,brs),12.77(1H,brs).                                    |
| 226 | 1.06-1.20(1H,m),1.21-1.36(2H,m),1.42-1.56(2H,m),1.59-1.68(1H,m),1.81-1.91(2H,m),2.16-2.26(2H,m),3.20-3.45(7H,m),3.54-3.63(2H,m),7.17(1H,d,J=8.8Hz),7.49(1H,d,J=1.4Hz),7.56(1H,d,J=1.4Hz),7.94(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),8.19(1H,d,J=2.4Hz),11.26(1H,brs),12.51(1H,brs).  |
| 229 | 1.06-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.44-1.56(2H,m),1.58-1.68(1H,m),1.80-1.92(2H,m),2.15-2.26(2H,m),3.17-3.47(7H,m),3.35(3H,s),3.56-3.63(2H,m),3.73(2H,t,J=3.9Hz),4.31(2H,t,J=3.9Hz),7.33(1H,d,J=8.8Hz),7.49(1H,d,J=0.9Hz),7.56(1H,d,J=0.9Hz),8.08(1H,dd,J=1.9,8.8Hz),8.24(1H,d,J=1.9Hz),11.31(1H,brs),12.61(1H,brs). |
| 234 | 1.08-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.41-1.55(2H,m),1.58-1.68(1H,m),1.82-1.90(2H,m),1.92(2H,t,J=6.3Hz),2.19-2.22(2H,m),3.21-3.37(7H,m),3.55-3.63(4H,m),4.25(2H,t,J=6.3Hz),7.32(1H,d,J=8.8Hz),7.50(1H,s),7.57(1H,s),8.09(1H,dd,J=2.0,8.8Hz),8.24(1H,d,J=2.0Hz),10.83(1H,brs),12.62(1H,brs).                            |
| 238 | 1.07-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.44-1.56(2H,m),1.60-1.68(1H,m),1.83-1.91(2H,m),2.17-2.26(2H,m),3.20-3.42(7H,m),3.56-3.63(2H,m),3.78(2H,t,J=4.9Hz),4.13(2H,t,J=4.9Hz),7.49(1H,s),7.57(1H,s),8.21(2H,s),11.18(1H,brs),12.79(1H,brs).   |
| 240 | 1.07-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.42-1.56(2H,m),1.60-1.67(1H,m),1.81-1.90(2H,m),2.18-2.25(2H,m),3.17-3.43(7H,m),3.55-3.65(2H,m),3.78(2H,t,J=4.9Hz),4.20(2H,t,J=4.9Hz),7.29(1H,d,J=8.8Hz),7.49(1H,d,J=1.5Hz),7.56(1H,d,J=1.5Hz),8.12(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),8.39(1H,d,J=2.4Hz),11.19(1H,brs),12.61(1H,brs).            |
| 245 | 1.08-1.20(1H,m),1.21-1.34(2H,m),1.40-1.53(2H,m),1.60-1.68(1H,m),1.82-1.89(2H,m),2.14-2.24(2H,m),3.22-3.45(7H,m),3.55-3.65(2H,m),3.95(3H,s),7.44(1H,s),7.50(1H,s),7.54(1H,d,J=4.9Hz),7.56(1H,s),8.37(1H,d,J=4.9Hz),10.61(1H,brs),12.95(1H,brs).  |
| 250 | 1.06-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.41-1.54(2H,m),1.60-1.68(1H,m),1.82-1.95(2H,m),1.92(2H,t,J=6.4Hz),2.15-2.24(2H,m),3.22-3.36(7H,m),3.55-3.63(2H,m),3.58(2H,t,J=6.4Hz),4.51(2H,t,J=6.4Hz),7.49(1H,d,J=1.5Hz),7.57(1H,d,J=1.5Hz),8.53(1H,d,J=2.0Hz),8.82(1H,d,J=2.0Hz),10.83(1H,brs),12.78(1H,s).                   |
| 253 | 1.05-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.42-1.54(2H,m),1.60-1.68(1H,m),1.70-1.77(2H,m),1.82-1.92(2H,m),2.15-2.25(2H,m),3.20-3.40(7H,m),3.45-3.65(4H,m),3.49(2H,t,J=6.3Hz),7.39(1H,brs),7.48(1H,d,J=1.5Hz),7.56(1H,d,J=1.5Hz),8.27(1H,d,J=2.0Hz),8.74(1H,d,J=2.0Hz),10.98(1H,brs),12.45(1H,s).                            |
| 264 | 1.06-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.40-1.54(2H,m),1.59-1.68(1H,m),1.80-1.91(2H,m),2.13-2.24(2H,m),3.24-3.33(9H,m),3.55-3.45(2H,m),3.54-3.65(2H,m),3.68-3.75(1H,m),7.01-7.07(1H,m),7.49(1H,d,J=1.5Hz),7.56(1H,d,J=1.5Hz),8.29(1H,d,J=1.9Hz),8.74(1H,d,J=1.9Hz),10.68(1H,brs),12.48(1H,s).                            |

(表 2 2 続き)

| Ex  | NMR   |
|-----|---|
| 267 | 1.07-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.39-1.54(2H,m),1.60-1.75(2H,m),1.82-1.92(2H,m),1.98-2.08(1H,m),2.13-2.24(2H,m),2.68-2.78(1H,m),3.22-3.37(4H,m),3.41-3.51(4H,m),3.54-3.71(3H,m),3.76-3.82(2H,m),4.32-4.45(2H,m),7.50(1H,d,J=1.5Hz),7.58(1H,d,J=1.5Hz),8.55(1H,d,J=2.0Hz),8.82(1H,d,J=2.0Hz),10.60(1H,brs),12.80(1H,s).              |
| 270 | 0.93(3H,t,J=7.3Hz),1.42-1.81(4H,m),1.90-2.00(2H,m),2.40-2.48(1H,m),2.72-2.86(2H,m),2.80-3.70(12H,m),7.24(1H,d,J=8.8Hz),7.48(1H,brs),7.55(1H,brs),8.03(1H,dd,J=1.9,8.8Hz),8.18(1H,d,J=1.9Hz),10.68(1H,brs),12.25(1H,brs),12.58(1H,s).  |
| 272 | 0.95(3H,t,J=7.8Hz),1.68-1.88(6H,m),2.23-2.34(1H,m),2.70-2.79(2H,m),3.10-3.19(2H,m),3.20-3.35(5H,m),3.40-3.53(3H,m),3.56-3.64(2H,m),6.80(1H,brs),7.24(1H,d,J=8.3Hz),7.33(1H,brs),7.50(1H,d,J=1.5Hz),7.58(1H,d,J=1.5Hz),8.03(1H,dd,J=2.0,8.3Hz),8.18(1H,d,J=2.0Hz),10.86(1H,brs),12.61(1H,s).   |
| 274 | 0.94(3H,t,J=7.3Hz),1.51-1.63(2H,m),1.71-1.82(2H,m),1.83-1.92(2H,m),2.81-2.90(2H,m),3.10-3.17(2H,m),3.17-3.37(8H,m),3.55-3.63(2H,m),3.63-3.72(1H,m),7.24(1H,d,J=8.3Hz),7.50(1H,d,J=1.5Hz),7.58(1H,d,J=1.5Hz),8.03(1H,dd,J=1.9,8.3Hz),8.18(1H,d,J=1.9Hz),10.92(1H,brs),12.61(1H,s).   |
| 276 | 1.05-1.20(1H,m),1.22-1.37(2H,m),1.40-1.52(2H,m),1.60-1.75(3H,m),1.80-1.97(4H,m),2.15-2.24(2H,m),2.50-2.52(1H,m),3.04(2H,t,J=10.8Hz),3.17-3.38(7H,m),3.47-3.60(2H,m),3.98(2H,d,J=13.2Hz),7.27(2H,t,J=8.8Hz),8.15(2H,dd,J=5.8,8.8Hz),8.40(1H,d,J=2.0Hz),8.84(1H,d,J=2.0Hz),10.85(1H,brs),12.28(1H,brs),12.59(1H,brs).                 |
| 278 | 1.08-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.38-1.52(2H,m),1.58-1.75(3H,m),1.81-1.99(4H,m),2.11-2.22(2H,m),2.50-2.52(1H,m),2.98-3.08(2H,m),3.19-3.35(7H,m),3.48-3.64(2H,m),3.92-4.22(2H,m),7.34-7.41(1H,m),7.49(1H,d,J=7.8Hz),8.09-8.11(1H,m),8.12-8.17(1H,m),8.41(1H,d,J=2.0Hz),8.84(1H,d,J=2.0Hz),10.55(1H,brs),12.28(1H,brs),12.59(1H,brs). |
| 280 | 1.08-1.20(1H,m),1.21-1.38(2H,m),1.39-1.51(2H,m),1.60-1.73(3H,m),1.80-2.00(4H,m),2.10-2.22(2H,m),2.50-2.52(1H,m),2.99-3.10(2H,m),3.22-3.40(7H,m),3.52-3.62(2H,m),3.94-4.03(2H,m),7.67-7.74(2H,m),8.40(2H,d,J=2.0Hz),8.48-8.50(1H,m),8.85(1H,d,J=2.0Hz),10.49(1H,brs),12.28(1H,brs),12.63(1H,brs).                                    |
| 282 | 0.90(3H,t,J=7.3Hz),1.51(2H,brs),1.64-1.73(2H,m),1.91-1.99(2H,m),2.33-3.38(13H,m),3.97(2H,d,J=13.2Hz),7.45(1H,d,J=1.5Hz),7.53(1H,d,J=1.0Hz),8.40(1H,d,J=1.9Hz),8.83(1H,d,J=2.0Hz),12.00-12.50(1H,br),12.58(1H,brs).  |
| 284 | 0.95(3H,t,J=7.3Hz),1.63-1.83(6H,m),2.33-2.41(1H,m),2.95(2H,t,J=11.5Hz),3.13-3.42(8H,m),3.60(2H,d,J=10.8Hz),4.07(2H,d,J=13.2Hz),6.80(1H,s),7.32(1H,s),7.50(1H,d,J=1.5Hz),7.58(1H,d,J=1.5Hz),8.40(1H,d,J=1.9Hz),8.84(1H,d,J=1.9Hz),10.65(1H,brs),12.68(1H,s).   |
| 285 | 0.95(3H,t,J=7.3Hz),1.47-1.55(2H,m),1.72-1.91(4H,m),3.12-3.34(10H,m),3.59-3.86(5H,m),7.50(1H,d,J=1.5Hz),7.58(1H,d,J=1.5Hz),8.39(1H,d,J=1.9Hz),8.82(1H,d,J=1.9Hz),10.80(1H,brs),12.66(1H,s).  |
| 289 | 1.10-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.40-1.55(2H,m),1.59-1.68(1H,m),1.81-1.94(4H,m),2.00-2.09(2H,m),2.15-2.24(2H,m),2.98-3.07(2H,m),3.07-3.16(1H,m),3.18-3.35(4H,m),3.55-3.74(7H,m),7.28(1H,d,J=8.3Hz),7.49(1H,d,J=1.5Hz),7.57(1H,d,J=1.5Hz),8.04(1H,dd,J=1.9,8.3Hz),8.18(1H,d,J=1.9Hz),10.82(1H,brs),12.63(1H,s).                      |

(表 2 2 続き)

| Ex  | NMR   |
|-----|---|
| 290 | 1.06-1.20(1H,m),1.22-1.50(4H,m),1.56-2.30(9H,m),2.39-2.48(1H,m),2.75-2.86(2H,m),2.80-3.80(11H,m),7.23(1H,d,J=8.3Hz),7.48(1H,brs),7.56(1H,brs),8.03(1H,dd,J=1.9,8.3Hz),8.18(1H,d,J=1.9Hz),10.50(1H,brs),12.28(1H,brs),12.68(1H,s).   |
| 292 | 1.08-1.20(1H,m),1.21-1.35(2H,m),1.38-1.55(2H,m),1.58-1.90(7H,m),2.10-2.25(2H,m),2.22-2.36(1H,m),2.68-2.79(2H,m),3.20-3.37(7H,m),3.42-3.49(2H,m),3.50-3.70(2H,m),6.82(1H,brs),7.25(1H,d,J=8.8Hz),7.33(1H,brs),7.49(1H,brs),7.56(1H,brs),8.03(1H,dd,J=1.9,8.8Hz),8.18(1H,d,J=1.9Hz),10.62(1H,brs),12.61(1H,s).                |
| 293 | 1.08-1.20(1H,m),1.20-1.36(2H,m),1.36-1.53(2H,m),1.53-1.68(3H,m),1.80-1.93(4H,m),2.15-2.25(2H,m),2.80-2.91(2H,m),3.20-3.40(9H,m),3.55-3.63(2H,m),3.63-3.71(1H,m),7.24(1H,d,J=8.3Hz),7.49(1H,d,J=1.5Hz),7.57(1H,d,J=1.5Hz),8.02(1H,dd,J=1.9,8.3Hz),8.18(1H,d,J=1.9Hz),10.98(1H,brs),12.60(1H,s).                              |
| 295 | 1.11-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.38-1.50(2H,m),1.64(1H,d,J=12.2Hz),1.69-1.80(2H,m),1.87(2H,d,J=12.2Hz),1.91-2.00(2H,m),2.17(2H,d,J=10.3Hz),2.42-3.42(12H,m),3.62(2H,d,J=9.7Hz),7.24(1H,d,J=8.3Hz),7.50(1H,d,J=1.9Hz),7.58(1H,d,J=1.4Hz),8.08(1H,dd,J=1.9,8.3Hz),8.36(1H,d,J=1.9Hz),9.99(1H,brs),12.27(1H,brs),12.65(1H,s). |
| 297 | 1.06-1.19(1H,m),1.29(2H,q,J=13.2Hz),1.48(2H,q,J=11.2Hz),1.64(1H,d,J=12.7Hz),1.71-1.91(6H,m),2.19-2.33(3H,m),2.67-2.83(2H,m),3.22-3.46(9H,m),3.60(2H,d,J=7.4Hz),6.81(1H,s),7.25(1H,d,J=8.3Hz),7.34(1H,s),7.50(1H,d,J=1.5Hz),7.57(1H,d,J=1.5Hz),8.08(1H,dd,J=2.2,8.6Hz),8.36(1H,d,J=1.9Hz),10.86(1H,brs),12.64(1H,s).         |
| 298 | 1.14-1.19(1H,m),1.29(2H,q,J=11.7Hz),1.48(2H,q,J=11.2Hz),1.64(1H,d,J=12.7Hz),1.78-1.91(4H,m),1.96-2.01(2H,m),2.20(2H,d,J=10.2Hz),3.09-3.35(12H,m),3.60(2H,d,J=8.8Hz),7.49(1H,d,J=1.5Hz),7.57(1H,d,J=1.5Hz),7.80-7.86(2H,m),10.96(1H,brs),12.68(1H,s).  |
| 299 | 1.07-1.18(1H,m),1.29(2H,q,J=12.8Hz),1.47(2H,q,J=11.2Hz),1.59-1.72(3H,m),1.82-1.94(4H,m),2.19(2H,d,J=10.2Hz),2.42-2.46(1H,m),3.13(2H,d,J=11.3Hz),3.26-3.41(9H,m),3.60(2H,brs),7.49(1H,d,J=1.5Hz),7.57(1H,d,J=1.5Hz),7.77-7.86(2H,m),10.72(1H,brs),12.27(1H,brs),12.65(1H,s).   |
| 301 | 1.07-1.19(1H,m),1.29(2H,q,J=12.9Hz),1.47(2H,q,J=11.0Hz),1.57-1.72(3H,m),1.72-1.81(2H,m),1.86(2H,d,J=13.1Hz),2.18-2.33(3H,m),3.09(2H,t,J=11.7Hz),3.22-3.44(9H,m),3.59(2H,brs),6.81(1H,s),7.31(1H,s),7.50(1H,d,J=1.5Hz),7.57(1H,d,J=1.4Hz),7.77-7.86(2H,m),10.70(1H,brs),12.66(1H,s).   |
| 302 | 1.08-1.20(1H,m),1.21-1.36(2H,m),1.40-1.55(2H,m),1.59-1.68(1H,m),1.78-1.91(4H,m),1.95-2.05(2H,m),2.14-2.25(2H,m),3.09-3.21(3H,m),3.21-3.45(9H,m),3.55-3.65(2H,m),7.50(1H,d,J=1.5Hz),7.57(1H,d,J=1.5Hz),7.93(1H,dd,J=2.0,12.7Hz),8.07(1H,brs),10.81(1H,brs),12.73(1H,s).  |
| 303 | 1.08-1.20(1H,m),1.22-1.37(2H,m),1.42-1.55(2H,m),1.59-1.76(3H,m),1.81-1.95(4H,m),2.16-2.25(2H,m),2.40-2.48(1H,m),3.08-3.17(2H,m),3.24-3.36(7H,m),3.46-3.65(4H,m),7.49(1H,d,J=1.4Hz),7.57(1H,d,J=1.4Hz),7.89(1H,dd,J=2.0,13.2Hz),8.06(1H,d,J=2.0Hz),10.90(1H,brs),12.25(1H,brs),12.72(1H,s).                                  |
| 305 | 1.08-1.20(1H,m),1.20-1.35(2H,m),1.38-1.52(2H,m),1.58-1.90(7H,m),2.10-2.24(2H,m),2.25-2.36(1H,m),3.03-3.14(2H,m),3.15-3.35(9H,m),3.50-3.70(2H,m),6.80(1H,brs),7.30(1H,brs),7.48(1H,brs),7.56(1H,brs),7.90(1H,dd,J=2.0,13.8Hz),8.06(1H,brs),10.80(1H,brs),12.69(1H,s).  |

(表 2 2 続き)

| Ex  | NMR   |
|-----|---|
| 309 | 1.07-1.20(1H,m),1.21-1.35(2H,m),1.38-1.53(2H,m),1.58-1.67(1H,m),1.80-1.92(2H,m),2.08-2.24(2H,m),2.75-2.88(4H,m),3.16-3.92(15H,m),7.49(1H,d,J=1.4Hz),7.53(1H,d,J=1.4Hz),7.92(1H,dd,J=2.0,13.2Hz),8.06(1H,s),12.7(1H,s).  |
| 311 | 1.08-1.18(1H,m),1.22-1.35(2H,m),1.42-1.56(2H,m),1.58-1.68(1H,m),1.82-1.92(2H,m),2.18-2.26(2H,m),3.24-3.50(9H,m),3.51-3.68(8H,m),4.04(2H,s),7.50(1H,d,J=1.5Hz),7.58(1H,d,J=1.5Hz),7.72(1H,s),7.95(1H,dd,J=1.9,12.7Hz),8.05(1H,s),8.10(1H,s),8.32(1H,s),10.33(1H,brs),11.10(1H,brs),12.8(1H,s).   |
| 313 | 1.05-1.08(1H,m),1.24-1.35(2H,m),1.43-1.52(2H,m),1.60-1.69(1H,m),1.82-1.92(2H,m),2.12-2.22(2H,m),3.13-3.24(4H,m),3.31(3H,s),3.26-3.35(3H,m),3.46-3.64(10H,m),4.14(2H,s),7.50(1H,d,J=1.4Hz),7.58(1H,d,J=1.4Hz),7.94(1H,dd,J=2.2,12.9Hz),8.09(1H,s),10.11(1H,brs),12.76(1H,brs).   |
| 316 | 1.01-1.20(1H,m),1.21-1.37(2H,m),1.41-1.57(2H,m),1.58-1.67(1H,m),1.75-1.92(2H,m),2.14-2.28(2H,m),3.03-3.15(4H,m),3.21-3.44(11H,m),3.55-3.64(2H,m),6.88(2H,m),7.49(1H,d,J=1.4Hz),7.57(1H,d,J=1.4Hz),7.95(1H,dd,J=2.0,12.7Hz),8.08(1H,brs),11.2(1H,brs),12.7(1H,brs).  |
| 322 | 1.06-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.40-1.54(2H,m),1.58-1.68(1H,m),1.81-2.00(4H,m),2.14-2.24(2H,m),3.20-3.38(7H,m),3.54-3.64(3H,m),3.73-3.81(1H,m),3.82-3.91(2H,m),4.33-4.39(1H,m),7.49(1H,d,J=1.5Hz),7.56(1H,d,J=1.5Hz),8.29(1H,d,J=2.0Hz),8.74(1H,d,J=2.0Hz),10.70(1H,brs),12.51(1H,s).  |
| 328 | 1.05-1.20(1H,m),1.22-1.36(4H,m),1.41-1.55(2H,m),1.58-1.70(2H,m),1.73-1.81(2H,m),1.82-1.91(2H,m),2.17-2.26(2H,m),2.90(2H,t,J=11.2Hz),3.23-3.36(9H,m),3.60(2H,d,J=9.8Hz),4.08(2H,d,J=12.7Hz),7.49(1H,d,J=1.4Hz),7.56(1H,d,J=1.4Hz),8.38(1H,d,J=2.0Hz),8.82(1H,d,J=2.0Hz),11.03(1H,brs),12.65(1H,brs).   |
| 331 | 1.05-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.41-1.54(2H,m),1.58-1.74(3H,m),1.77-1.92(4H,m),2.16-2.24(2H,m),2.34-2.42(1H,m),2.95(2H,t,J=12.2Hz),3.25-3.36(7H,m),3.52-3.64(2H,m),4.07(2H,d,J=12.2Hz),6.80(1H,s),7.32(1H,s),7.49(1H,d,J=1.5Hz),7.57(1H,d,J=1.5Hz),8.40(1H,d,J=2.4Hz),8.83(1H,d,J=2.4Hz),10.73(1H,brs),12.67(1H,s).                              |
| 332 | 1.08-1.19(1H,m),1.29(2H,q,J=13.0Hz),1.47(2H,q,J=11.2Hz),1.60-1.82(5H,m),1.87(2H,d,J=13.2Hz),2.19(2H,d,J=10.7Hz),2.32-2.41(1H,m),2.58(3H,d,J=4.4Hz),2.94(2H,t,J=11.5Hz),3.24-3.66(9H,m),4.08(2H,d,J=12.7Hz),7.49(1H,d,J=1.5Hz),7.57(1H,d,J=1.5Hz),7.79(1H,q,J=4.6Hz),8.40(1H,d,J=1.9Hz),8.83(1H,d,J=1.9Hz),10.68(1H,brs),12.67(1H,s).              |
| 333 | 0.84(3H,t,J=7.3Hz),1.08-1.21(1H,m),1.22-1.34(2H,m),1.35-1.54(4H,m),1.59-1.82(5H,m),1.83-1.92(2H,m),2.14-2.23(2H,m),2.34-2.43(1H,m),2.90-2.99(2H,m),3.01(2H,q,J=6.9Hz),3.20-3.60(7H,m),3.55-3.65(2H,m),4.04-4.12(2H,m),7.50(1H,d,J=1.5Hz),7.58(1H,d,J=1.5Hz),7.83(1H,t,J=5.8Hz),8.40(1H,d,J=2.4Hz),8.83(1H,d,J=2.4Hz),10.53(1H,brs),12.68(1H,brs). |
| 338 | 1.13-1.20(1H,m),1.21-1.35(2H,m),1.42-1.55(2H,m),1.58-1.74(7H,m),2.16-2.23(2H,m),2.38-2.46(1H,m),2.88-3.00(2H,m),3.18-3.36(7H,m),3.25(3H,s),3.48-3.68(6H,m),4.08-4.13(2H,m),7.49(1H,d,J=1.4Hz),7.56(1H,d,J=1.4Hz),7.94(1H,t,J=5.8Hz),8.39(1H,d,J=2.0Hz),8.83(1H,d,J=2.0Hz),10.81(1H,brs),12.66(1H,brs).  |

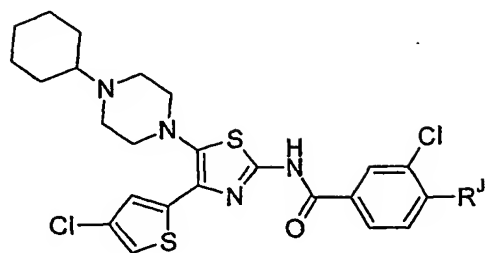
(表 2 2 続き)

| Ex  | NMR  |
|-----|--|
| 339 | 1.11(3H,t,J=6.9Hz),1.07-1.21(1H,m),1.23-1.36(2H,m),1.42-1.52(2H,m),1.60-1.91(7H,m),2.14-2.27(2H,m),2.35-2.48(1H,m),2.87-3.00(2H,m),3.20(2H,q,J=5.8Hz),3.20-3.42(9H,m),3.43(2H,q,J=6.9Hz),3.54-3.66(2H,m),4.00-4.14(2H,m),7.49(1H,d,J=1.4Hz),7.58(1H,d,J=1.4Hz),7.92(1H,t,J=5.8Hz),8.40(1H,d,J=1.9Hz),8.82(1H,d,J=1.9Hz),11.00(1H,brs),12.67(1H,brs). |
| 340 | 1.04-1.20(1H,m),1.23-1.36(2H,m),1.46-1.56(2H,m),1.57-1.92(7H,m),1.63(2H,t,J=6.9Hz),2.16-2.28(2H,m),2.32-2.42(1H,m),2.85-2.98(2H,m),3.06-3.13(2H,m),3.22(3H,s),3.21-3.45(9H,m),3.54-3.67(2H,m),4.02-4.20(2H,m),7.49(1H,d,J=1.5Hz),7.56(1H,d,J=1.5Hz),7.88(1H,t,J=5.5Hz),8.39(1H,d,J=2.0Hz),8.82(1H,d,J=2.0Hz),11.27(1H,brs),12.65(1H,brs).            |
| 344 | 1.07-1.19(1H,m),1.29(2H,q,J=12.1Hz),1.48(2H,q,J=11.2Hz),1.60-1.78(5H,m),1.86(2H,d,J=12.7Hz),2.20(2H,d,J=10.2Hz),2.83(3H,s),2.89-3.06(3H,m),3.07(3H,s),3.22-3.38(7H,m),3.60(2H,d,J=7.8Hz),4.09(2H,d,J=13.2Hz),7.49(1H,d,J=1.4Hz),7.57(1H,d,J=1.4Hz),8.39(1H,d,J=2.5Hz),8.83(1H,d,J=2.4Hz),10.88(1H,brs),12.66(1H,s).                                  |
| 350 | 1.07-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.41-1.56(4H,m),1.60-1.67(1H,m),1.80-1.92(4H,m),2.15-2.24(2H,m),3.13-3.37(9H,m),3.55-3.63(2H,m),3.68-3.76(1H,m),3.79-3.87(2H,m),7.49(1H,d,J=1.4Hz),7.57(1H,d,J=1.4Hz),8.38(1H,d,J=2.4Hz),8.82(1H,d,J=2.4Hz),10.92(1H,brs),12.66(1H,s).   |
| 353 | 1.06-1.20(1H,m),1.22-1.37(2H,m),1.42-1.57(4H,m),1.59-1.68(1H,m),1.81(3H,s),1.82-1.90(4H,m),2.16-2.26(2H,m),3.07(2H,t,J=11.2Hz),3.21-3.41(7H,m),3.54-3.64(2H,m),3.82-4.08(3H,m),7.49(1H,d,J=1.4Hz),7.57(1H,d,J=1.4Hz),7.90(1H,d,J=7.8Hz),8.40(1H,d,J=1.9Hz),8.84(1H,d,J=1.9Hz),11.06(1H,brs),12.67(1H,s).   |
| 358 | 1.05-1.20(1H,m),1.21-1.36(2H,m),1.42-1.55(2H,m),1.57-1.67(1H,m),1.81-1.92(2H,m),2.18-2.24(2H,m),2.94-3.03(4H,m),3.18-3.80(15H,m),7.49(1H,d,J=1.4Hz),7.57(1H,d,J=1.4Hz),8.42(1H,d,J=2.2Hz),8.88(1H,d,J=2.2Hz),11.16(1H,brs),12.71(1H,brs).  |
| 362 | 1.06-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.40-1.54(2H,m),1.58-1.69(1H,m),1.81-1.92(2H,m),2.13-2.24(2H,m),3.23-3.38(9H,m),3.57-3.63(2H,m),3.77(2H,t,J=5.4Hz),4.05(2H,brs),7.49(1H,d,J=1.5Hz),7.57(1H,d,J=1.5Hz),8.05(1H,brs),8.45(1H,d,J=1.9Hz),8.86(1H,d,J=1.9Hz),10.62(1H,brs),12.73(1H,s).  |
| 372 | 1.07-1.21(1H,m),1.20-1.37(2H,m),1.37-1.52(2H,m),1.60-1.77(1H,m),1.83-1.92(2H,m),2.10-2.23(2H,m),2.53-2.54(2H,m),3.15-3.37(9H,m),3.57-3.68(6H,m),7.50(1H,s),7.57(1H,s),7.63-7.70(1H,m),8.43(1H,s),8.82(1H,s),10.26(1H,brs),12.68(1H,brs).   |

以下の表 2 3 ～ 3 3 に、他の本発明化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や、実施例記載の方法、若しくは当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより容易に製造することができる。

なお、表中、No は化合物番号を示し、 $R^J, R^K, R^L, R^M, R^N, R^O, R^P, R^Q, R^R, R^S, R^T, R^{AA}, R^{BB}, R^{CC}, R^{DD}, R^{EE}, R^{FF}, R^{GG}$  は一般式中の置換基を示す。従って、例えば表 2 3 において「(No:  $R^J$ ) = (A0001:HO-CH<sub>2</sub>-O)」とは、「化合物番号 A0001 の化合物は一般式中の置換基  $R^J$  としてヒドロキシメトキシ基を有する」ことを示す。

(表 2 3)

(No:R<sup>J</sup>)=

(A0001:HO-CH<sub>2</sub>-O),(A0002:MeO-CH<sub>2</sub>-O),(A0003:EtO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-O),(A0004:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-O),(A0005:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>-O),(A0006:cyano-CH<sub>2</sub>-O),(A0007:MeHNOC-CH<sub>2</sub>-O),(A0008:Me<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>-O),(A0009:F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-O),(A0010:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A0011:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A0012:EtO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A0013:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A0014:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A0015:cyano-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A0016:MeHNOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A0017:Me<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A0018:F<sub>3</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A0019:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A0020:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A0021:EtO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A0022:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A0023:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A0024:cyano-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A0025:MeHNOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A0026:Me<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A0027:F<sub>3</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A0028:1-HO-cHex-O),(A0029:1-MeO-cHex-O),(A0030:1-EtO<sub>2</sub>C-cHex-O),(A0031:1-HO<sub>2</sub>C-cHex-O),(A0032:1-H<sub>2</sub>NOC-cHex-O),(A0033:1-cyano-cHex-O),(A0034:1-MeHNOC-cHex-O),(A0035:1-Me<sub>2</sub>NOC-cHex-O),(A0036:1-F<sub>3</sub>C-cHex-O),(A0037:2-HO-cHex-O),(A0038:2-MeO-cHex-O),(A0039:2-EtO<sub>2</sub>C-cHex-O),(A0040:2-HO<sub>2</sub>C-cHex-O),(A0041:2-H<sub>2</sub>NOC-cHex-O),(A0042:2-cyano-cHex-O),(A0043:2-MeHNOC-cHex-O),(A0044:2-Me<sub>2</sub>NOC-cHex-O),(A0045:2-F<sub>3</sub>C-cHex-O),(A0046:3-HO-cHex-O),(A0047:3-MeO-cHex-O),(A0048:3-EtO<sub>2</sub>C-cHex-O),(A0049:3-HO<sub>2</sub>C-cHex-O),(A0050:3-H<sub>2</sub>NOC-cHex-O),(A0051:3-cyano-cHex-O),(A0052:3-MeHNOC-cHex-O),(A0053:3-Me<sub>2</sub>NOC-cHex-O),(A0054:3-F<sub>3</sub>C-cHex-O),(A0055:4-HO-cHex-O),(A0056:4-MeO-cHex-O),(A0057:4-EtO<sub>2</sub>C-cHex-O),(A0058:4-HO<sub>2</sub>C-cHex-O),(A0059:4-H<sub>2</sub>NOC-cHex-O),(A0060:4-cyano-cHex-O),(A0061:4-MeHNOC-cHex-O),(A0062:4-Me<sub>2</sub>NOC-cHex-O),(A0063:4-F<sub>3</sub>C-cHex-O),(A0064:3-HO-cPen-O),(A0065:3-MeO-cPen-O),(A0066:3-EtO<sub>2</sub>C-cPen-O),(A0067:3-HO<sub>2</sub>C-cPen-O),(A0068:3-H<sub>2</sub>NOC-cPen-O),(A0069:3-cyano-cPen-O),(A0070:3-MeHNOC-cPen-O),(A0071:3-Me<sub>2</sub>NOC-cPen-O),(A0072:3-F<sub>3</sub>C-cPen-O),(A0073:3-HO-cBu-O),(A0074:3-MeO-cBu-O),(A0075:3-EtO<sub>2</sub>C-cBu-O),(A0076:3-HO<sub>2</sub>C-cBu-O),(A0077:3-H<sub>2</sub>NOC-cBu-O),(A0078:3-cyano-cBu-O),(A0079:3-MeHNOC-cBu-O),(A0080:3-Me<sub>2</sub>NOC-cBu-O),(A0081:3-F<sub>3</sub>C-cBu-O),(A0082:2-HO-cPr-O),(A0083:2-MeO-cPr-O),(A0084:2-EtO<sub>2</sub>C-cPr-O),(A0085:2-HO<sub>2</sub>C-cPr-O),(A0086:2-H<sub>2</sub>NOC-cPr-O),(A0087:2-cyano-cPr-O),(A0088:2-MeHNOC-cPr-O),(A0089:2-Me<sub>2</sub>NOC-cPr-O),(A0090:2-F<sub>3</sub>C-cPr-O),(A0091:HO-CH<sub>2</sub>-HN),(A0092:MeO-CH<sub>2</sub>-HN),(A0093:EtO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-HN),(A0094:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-HN),



(表 2 3 続き)

(A0095:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>-HN), (A0096:cyano-CH<sub>2</sub>-HN), (A0097:MeHNOC-CH<sub>2</sub>-HN), (A0098:Me<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>-HN), (A0099:F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-HN), (A0100:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-HN), (A0101:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-HN), (A0102:EtO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-HN), (A0103:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-HN), (A0104:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-HN), (A0105:cyano-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-HN), (A0106:MeHNOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-HN), (A0107:Me<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-HN), (A0108:F<sub>3</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-HN), (A0109:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-HN), (A0110:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-HN), (A0111:EtO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-HN), (A0112:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-HN), (A0113:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-HN), (A0114:cyano-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-HN), (A0115:MeHNOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-HN), (A0116:Me<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-HN), (A0117:F<sub>3</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-HN), (A0118:1-HO-cHex-HN), (A0119:1-MeO-cHex-HN), (A0120:1-EtO<sub>2</sub>C-cHex-HN), (A0121:1-HO<sub>2</sub>C-cHex-HN), (A0122:1-H<sub>2</sub>NOC-cHex-HN), (A0123:1-cyano-cHex-HN), (A0124:1-MeHNOC-cHex-HN), (A0125:1-Me<sub>2</sub>NOC-cHex-HN), (A0126:1-F<sub>3</sub>C-cHex-HN), (A0127:2-HO-cHex-HN), (A0128:2-MeO-cHex-HN), (A0129:2-EtO<sub>2</sub>C-cHex-HN), (A0130:2-HO<sub>2</sub>C-cHex-HN), (A0131:2-H<sub>2</sub>NOC-cHex-HN), (A0132:2-cyano-cHex-HN), (A0133:2-MeHNOC-cHex-HN), (A0134:2-Me<sub>2</sub>NOC-cHex-HN), (A0135:2-F<sub>3</sub>C-cHex-HN), (A0136:3-HO-cHex-HN), (A0137:3-MeO-cHex-HN), (A0138:3-EtO<sub>2</sub>C-cHex-HN), (A0139:3-HO<sub>2</sub>C-cHex-HN), (A0140:3-H<sub>2</sub>NOC-cHex-HN), (A0141:3-cyano-cHex-HN), (A0142:3-MeHNOC-cHex-HN), (A0143:3-Me<sub>2</sub>NOC-cHex-HN), (A0144:3-F<sub>3</sub>C-cHex-HN), (A0145:4-HO-cHex-HN), (A0146:4-MeO-cHex-HN), (A0147:4-EtO<sub>2</sub>C-cHex-HN), (A0148:4-HO<sub>2</sub>C-cHex-HN), (A0149:4-H<sub>2</sub>NOC-cHex-HN), (A0150:4-cyano-cHex-HN), (A0151:4-MeHNOC-cHex-HN), (A0152:4-Me<sub>2</sub>NOC-cHex-HN), (A0153:4-F<sub>3</sub>C-cHex-HN), (A0154:3-HO-cPen-HN), (A0155:3-MeO-cPen-HN), (A0156:3-EtO<sub>2</sub>C-cPen-HN), (A0157:3-HO<sub>2</sub>C-cPen-HN), (A0158:3-H<sub>2</sub>NOC-cPen-HN), (A0159:3-cyano-cPen-HN), (A0160:3-MeHNOC-cPen-HN), (A0161:3-Me<sub>2</sub>NOC-cPen-HN), (A0162:3-F<sub>3</sub>C-cPen-HN), (A0163:3-HO-cBu-HN), (A0164:3-MeO-cBu-HN), (A0165:3-EtO<sub>2</sub>C-cBu-HN), (A0166:3-HO<sub>2</sub>C-cBu-HN), (A0167:3-H<sub>2</sub>NOC-cBu-HN), (A0168:3-cyano-cBu-HN), (A0169:3-MeHNOC-cBu-HN), (A0170:3-Me<sub>2</sub>NOC-cBu-HN), (A0171:3-F<sub>3</sub>C-cBu-HN), (A0172:2-HO-cPr-HN), (A0173:2-MeO-cPr-HN), (A0174:2-EtO<sub>2</sub>C-cPr-HN), (A0175:2-HO<sub>2</sub>C-cPr-HN), (A0176:2-H<sub>2</sub>NOC-cPr-HN), (A0177:2-cyano-cPr-HN), (A0178:2-MeHNOC-cPr-HN), (A0179:2-Me<sub>2</sub>NOC-cPr-HN), (A0180:2-F<sub>3</sub>C-cPr-HN), (A0181:HO-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0182:MeO-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0183:EtO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0184:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0185:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0186:cyano-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0187:MeHNOC-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0188:Me<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0189:F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0190:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN), (A0191:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN), (A0192:EtO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN), (A0193:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN), (A0194:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN), (A0195:cyano-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN), (A0196:MeHNOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN), (A0197:Me<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN), (A0198:F<sub>3</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN), (A0199:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN), (A0200:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN), (A0201:EtO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN), (A0202:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN), (A0203:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN), (A0204:cyano-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN), (A0205:MeHNOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN), (A0206:Me<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN),



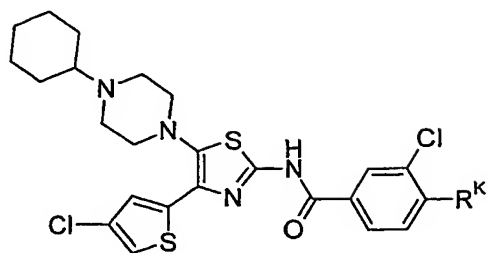
(表 2 3 続き)

(A0207:F<sub>3</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN), (A0208:1-HO-cHex-MeN), (A0209:1-MeO-cHex-MeN), (A0210:1-EtO<sub>2</sub>C-cHex-MeN), (A0211:1-HO<sub>2</sub>C-cHex-MeN), (A0212:1-H<sub>2</sub>NOC-cHex-MeN), (A0213:1-cyano-cHex-MeN), (A0214:1-MeHNOC-cHex-MeN), (A0215:1-Me<sub>2</sub>NOC-cHex-MeN), (A0216:1-F<sub>3</sub>C-cHex-MeN), (A0217:2-HO-cHex-MeN), (A0218:2-MeO-cHex-MeN), (A0219:2-EtO<sub>2</sub>C-cHex-MeN), (A0220:2-HO<sub>2</sub>C-cHex-MeN), (A0221:2-H<sub>2</sub>NOC-cHex-MeN), (A0222:2-cyano-cHex-MeN), (A0223:2-MeHNOC-cHex-MeN), (A0224:2-Me<sub>2</sub>NOC-cHex-MeN), (A0225:2-F<sub>3</sub>C-cHex-MeN), (A0226:3-HO-cHex-MeN), (A0227:3-MeO-cHex-MeN), (A0228:3-EtO<sub>2</sub>C-cHex-MeN), (A0229:3-HO<sub>2</sub>C-cHex-MeN), (A0230:3-H<sub>2</sub>NOC-cHex-MeN), (A0231:3-cyano-cHex-MeN), (A0232:3-MeHNOC-cHex-MeN), (A0233:3-Me<sub>2</sub>NOC-cHex-MeN), (A0234:3-F<sub>3</sub>C-cHex-MeN), (A0235:4-HO-cHex-MeN), (A0236:4-MeO-cHex-MeN), (A0237:4-EtO<sub>2</sub>C-cHex-MeN), (A0238:4-HO<sub>2</sub>C-cHex-MeN), (A0239:4-H<sub>2</sub>NOC-cHex-MeN), (A0240:4-cyano-cHex-MeN), (A0241:4-MeHNOC-cHex-MeN), (A0242:4-Me<sub>2</sub>NOC-cHex-MeN), (A0243:4-F<sub>3</sub>C-cHex-MeN), (A0244:3-HO-cPen-MeN), (A0245:3-MeO-cPen-MeN), (A0246:3-EtO<sub>2</sub>C-cPen-MeN), (A0247:3-HO<sub>2</sub>C-cPen-MeN), (A0248:3-H<sub>2</sub>NOC-cPen-MeN), (A0249:3-cyano-cPen-MeN), (A0250:3-MeHNOC-cPen-MeN), (A0251:3-Me<sub>2</sub>NOC-cPen-MeN), (A0252:3-F<sub>3</sub>C-cPen-MeN), (A0253:3-HO-cBu-MeN), (A0254:3-MeO-cBu-MeN), (A0255:3-EtO<sub>2</sub>C-cBu-MeN), (A0256:3-HO<sub>2</sub>C-cBu-MeN), (A0257:3-H<sub>2</sub>NOC-cBu-MeN), (A0258:3-cyano-cBu-MeN), (A0259:3-MeHNOC-cBu-MeN), (A0260:3-Me<sub>2</sub>NOC-cBu-MeN), (A0261:3-F<sub>3</sub>C-cBu-MeN), (A0262:2-HO-cPr-MeN), (A0263:2-MeO-cPr-MeN), (A0264:2-EtO<sub>2</sub>C-cPr-MeN), (A0265:2-HO<sub>2</sub>C-cPr-MeN), (A0266:2-H<sub>2</sub>NOC-cPr-MeN), (A0267:2-cyano-cPr-MeN), (A0268:2-MeHNOC-cPr-MeN), (A0269:2-Me<sub>2</sub>NOC-cPr-MeN), (A0270:2-F<sub>3</sub>C-cPr-MeN), (A0271:(oxetan-3-yl)-O), (A0272:(tetrahydrofuran-3-yl)-O), (A0273:(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-O), (A0274:(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-O), (A0275:(oxetan-2-yl)-CH<sub>2</sub>-O), (A0276:(oxetan-3-yl)-CH<sub>2</sub>-O), (A0277:(tetrahydrofuran-2-yl)-CH<sub>2</sub>-O), (A0278:(tetrahydrofuran-3-yl)-CH<sub>2</sub>-O), (A0279:(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-CH<sub>2</sub>-O), (A0280:(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-CH<sub>2</sub>-O), (A0281:(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-CH<sub>2</sub>-O), (A0282:(morpholin-2-yl)-CH<sub>2</sub>-O), (A0283:(morpholin-3-yl)-CH<sub>2</sub>-O), (A0284:mor-CH<sub>2</sub>-O), (A0285:(1,4-dioxan-2-yl)-CH<sub>2</sub>-O), (A0286:(oxetan-2-yl)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A0287:(oxetan-3-yl)-HN), (A0288:(tetrahydrofuran-3-yl)-HN), (A0289:(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-HN), (A0290:(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-HN), (A0291:(oxetan-2-yl)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0292:(oxetan-3-yl)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0293:(tetrahydrofuran-2-yl)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0294:(tetrahydrofuran-3-yl)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0295:(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0296:(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0297:(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0298:(morpholin-2-yl)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0299:(morpholin-3-yl)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0300:mor-CH<sub>2</sub>-HN), (A0301:(1,4-dioxan-2-yl)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0302:(oxetan-3-yl)-MeN), (A0303:(tetrahydrofuran-3-yl)-MeN), (A0304:(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-MeN),

(表 2 3 続き)

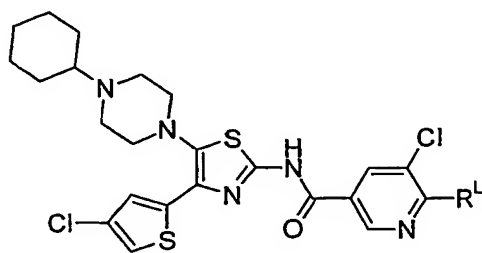
(A0305:(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-MeN),(A0306:(oxetan-2-yl)-CH<sub>2</sub>-MeN),(A0307:(oxetan-3-yl)-CH<sub>2</sub>-MeN),(A0308:(tetrahydrofuran-2-yl)-CH<sub>2</sub>-MeN),(A0309:(tetrahydrofuran-3-yl)-CH<sub>2</sub>-MeN),(A0310:(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-CH<sub>2</sub>-MeN),(A0311:(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-CH<sub>2</sub>-MeN),(A0312:(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-CH<sub>2</sub>-MeN),(A0313:(morpholin-2-yl)-CH<sub>2</sub>-MeN),(A0314:(morpholin-3-yl)-CH<sub>2</sub>-MeN),(A0315:mor-C H<sub>2</sub>-MeN),(A0316:(1,4-dioxan-2-yl)-CH<sub>2</sub>-MeN),(A0317:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OH)-O),(A0318:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OH)-O),(A0319:cyano-CH<sub>2</sub>CH(OH)-O),(A0320:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OMe)-O),(A0321:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OMe)-O),(A0322:cyano-CH<sub>2</sub>CH(OMe)-O),(A0323:HO-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-O),(A0324:MeO-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-O),(A0325:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-O),(A0326:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-O),(A0327:cyano-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-O),(A0328:HO-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-O),(A0329:MeO-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-O),(A0330:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-O),(A0331:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-O),(A0332:cyano-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-O),(A0333:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OH)-HN),(A0334:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OH)-HN),(A0335:cyano-CH<sub>2</sub>CH(OH)-HN),(A0336:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OMe)-HN),(A0337:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OMe)-HN),(A0338:cyano-CH<sub>2</sub>CH(OMe)-HN),(A0339:HO-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-HN),(A0340:MeO-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-HN),(A0341:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-HN),(A0342:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-HN),(A0343:cyano-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-HN),(A0344:HO-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-HN),(A0345:MeO-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-HN),(A0346:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-HN),(A0347:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-HN),(A0348:cyano-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-HN),(A0349:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OH)-MeN),(A0350:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OH)-MeN),(A0351:cyano-CH<sub>2</sub>CH(OH)-MeN),(A0352:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OMe)-MeN),(A0353:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OMe)-MeN),(A0354:cyano-CH<sub>2</sub>CH(OMe)-MeN),(A0355:HO-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-MeN),(A0356:MeO-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-MeN),(A0357:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-MeN),(A0358:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-MeN),(A0359:cyano-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-MeN),(A0360:HO-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-MeN),(A0361:MeO-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-MeN),(A0362:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-MeN),(A0363:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-MeN),(A0364:cyano-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-MeN),(A0365:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N),(A0366:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N),(A0367:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N),(A0368:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N),(A0369:cyano-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N),(A0370:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N),(A0371:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N),(A0372:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N),(A0373:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N),(A0374:cyano-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N),(A0375:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N),(A0376:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N),(A0377:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N),(A0378:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N),(A0379:cyano-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N),(A0380:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N),(A0381:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N),(A0382:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N),(A0383:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N),(A0384:cyano-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N).

(表 2 4)

(No:R<sup>K</sup>)=

(A0385:3-HO-pyrr),(A0386:3-MeO-pyrr),(A0387:3-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0388:3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0389:3-cyano-pyrr),(A0390:3-MeHNOC-pyrr),(A0391:3-Me<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0392:3-F<sub>3</sub>C-pyrr),(A0393:3-F-pyrr),(A0394:3-oxo-pyrr),(A0395:3-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-pyrr),(A0396:3-HO<sub>3</sub>S-pyrr),(A0397:3-ttrz-pyrr),(A0398:3-HOCH<sub>2</sub>-pyrr),(A0399:3-MeOCH<sub>2</sub>-pyrr),(A0400:3-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-pyrr),(A0401:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-pyrr),(A0402:3-(cyano-CH<sub>2</sub>)-pyrr),(A0403:3-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>O-pyrr),(A0404:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>O-pyrr),(A0405:3-HO-pipe),(A0406:3-MeO-pipe),(A0407:3-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0408:3-H<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0409:3-cyano-pipe),(A0410:3-MeHNOC-pipe),(A0411:3-Me<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0412:3-F<sub>3</sub>C-pipe),(A0413:3-F-pipe),(A0414:3-oxo-pipe),(A0415:3-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-pipe),(A0416:3-HO<sub>3</sub>S-pipe),(A0417:3-ttrz-pipe),(A0418:3-HOCH<sub>2</sub>-pipe),(A0419:3-MeOCH<sub>2</sub>-pipe),(A0420:3-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-pipe),(A0421:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-pipe),(A0422:3-(cyano-CH<sub>2</sub>)-pipe),(A0423:3-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>O-pipe),(A0424:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>O-pipe),(A0425:4-HO-pipe),(A0426:4-MeO-pipe),(A0427:4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0428:4-H<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0429:4-cyano-pipe),(A0430:4-MeHNOC-pipe),(A0431:4-Me<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0432:4-F<sub>3</sub>C-pipe),(A0433:4-F-pipe),(A0434:4-oxo-pipe),(A0435:4-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-pipe),(A0436:4-HO<sub>3</sub>S-pipe),(A0437:4-ttrz-pipe),(A0438:4-HOCH<sub>2</sub>-pipe),(A0439:4-MeOCH<sub>2</sub>-pipe),(A0440:4-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-pipe),(A0441:4-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-pipe),(A0442:4-(cyano-CH<sub>2</sub>)-pipe),(A0443:4-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>O-pipe),(A0444:4-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>O-pipe).

(表 2 5)

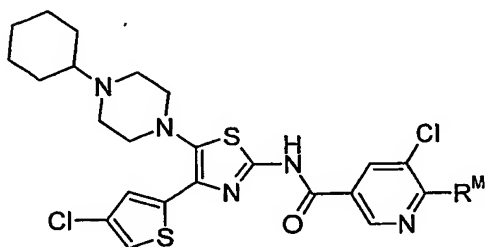
(NO:R<sup>L</sup>)=

(A0445:HO-CH<sub>2</sub>-O),(A0446:MeO-CH<sub>2</sub>-O),(A0447:EtO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-O),(A0448:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-O),(A0449:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>-O),(A0450:cyano-CH<sub>2</sub>-O),(A0451:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),

(表 2 5 続き)

(A0452:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A0453:EtO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A0454:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A0455:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A0456:cyano-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A0457:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A0458:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A0459:EtO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A0460:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A0461:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A0462:cyano-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A0463:HO-CH<sub>2</sub>-HN),(A0464:MeO-CH<sub>2</sub>-HN),(A0465:EtO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-HN),(A0466:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-HN),(A0467:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>-HN),(A0468:cyano-CH<sub>2</sub>-HN),(A0469:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-HN),(A0470:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-HN),(A0471:EtO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-HN),(A0472:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-HN),(A0473:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-HN),(A0474:cyano-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-HN),(A0475:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-HN),(A0476:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-HN),(A0477:EtO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-HN),(A0478:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-HN),(A0479:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-HN),(A0480:cyano-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-HN),(A0481:HO-CH<sub>2</sub>-MeN),(A0482:MeO-CH<sub>2</sub>-MeN),(A0483:EtO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-MeN),(A0484:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-MeN),(A0485:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>-MeN),(A0486:cyano-CH<sub>2</sub>-MeN),(A0487:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN),(A0488:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN),(A0489:EtO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN),(A0490:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN),(A0491:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN),(A0492:cyano-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN),(A0493:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN),(A0494:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN),(A0495:EtO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN),(A0496:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN),(A0497:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN),(A0498:cyano-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN).

(表 2 6)

(No:R<sup>M</sup>)=

(A0499:2-HO<sub>2</sub>C-azet),(A0500:2-H<sub>2</sub>NOC-azet),(A0501:2-cyano-azet),(A0502:2-MeHNOC-azet),(A0503:2-Me<sub>2</sub>NOC-azet),(A0504:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-azet),(A0505:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-azet),(A0506:2-(mor-OC)-azet),(A0507:2-F<sub>3</sub>C-azet),(A0508:2-oxo-azet),(A0509:2-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-azet),(A0510:2-HO<sub>3</sub>S-azet),(A0511:2-ttrz-azet),(A0512:2-HOCH<sub>2</sub>-azet),(A0513:2-MeOCH<sub>2</sub>-azet),(A0514:2-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-azet),(A0515:2-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-azet),(A0516:2-(cyano-CH<sub>2</sub>)-azet),(A0517:2-HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-azet),(A0518:2-MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-azet),(A0519:2-HO<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-azet),(A0520:2-H<sub>2</sub>NOC(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-azet),(A0521:2-(cyano-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)-azet),(A0522:3-HO-azet),(A0523:3-MeO-azet),(A0524:3-HO<sub>2</sub>C-azet),(A0525:3-H<sub>2</sub>NOC-azet),(A0526:3-cyano-azet),(A0527:3-MeHNOC-azet),(A0528:3-Me<sub>2</sub>NOC-azet),(A0529:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-azet),(A0530:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-azet),(A0531:3-(mor-OC)-azet),(A0532:3-F<sub>3</sub>C-azet),(A0533:3-F-azet),(A0534:3-oxo-azet),(A0535:3-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-azet),(A0536:3-HO<sub>3</sub>S-azet),(A0537:3-ttrz-azet),(A0538:3-HOCH<sub>2</sub>-azet),(A0539:3-MeOCH<sub>2</sub>-azet),(A0540:3-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-azet),

(表 2 6 続き)

(A0541:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-azet),(A0542:3-(cyano-CH<sub>2</sub>)-azet),(A0543:3-HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-azet),  
(A0544:3-MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-azet),(A0545:3-HO<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-azet),(A0546:3-H<sub>2</sub>NOC(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-a  
zet),(A0547:3-(cyano-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)-azet),(A0548:3-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>O-azet),(A0549:3-H<sub>2</sub>NOCCH  
H<sub>2</sub>O-azet),(A0550:2-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0551:2-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0552:2-cyano-pyrr),(A05  
53:2-MeHNOC-pyrr),(A0554:2-Me<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0555:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-pyrr  
,(A0556:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-pyrr),(A0557:2-(mor-OC)-pyrr),(A0558:2-F<sub>3</sub>C-pyr  
r),(A0559:2-oxo-pyrr),(A0560:2-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-pyrr),(A0561:2-HO<sub>3</sub>S-pyrr),(A0562:2-ttrz-p  
yrr),(A0563:2-HOCH<sub>2</sub>-pyrr),(A0564:2-MeOCH<sub>2</sub>-pyrr),(A0565:2-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-pyrr),(A0  
566:2-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-pyrr),(A0567:2-(cyano-CH<sub>2</sub>)-pyrr),(A0568:3-HO-pyrr),(A0569:3-  
MeO-pyrr),(A0570:3-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0571:3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0572:3-cyano-pyrr),(A0  
573:3-MeHNOC-pyrr),(A0574:3-Me<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0575:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-pyr  
r),(A0576:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-pyrr),(A0577:3-(mor-OC)-pyrr),(A0578:3-F<sub>3</sub>C-py  
rr),(A0579:3-F-pyrr),(A0580:3-oxo-pyrr),(A0581:3-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-pyrr),(A0582:3-HO<sub>3</sub>S-py  
rr),(A0583:3-ttrz-pyrr),(A0584:3-HOCH<sub>2</sub>-pyrr),(A0585:3-MeOCH<sub>2</sub>-pyrr),(A0586:3-H  
O<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-pyrr),(A0587:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-pyrr),(A0588:3-(cyano-CH<sub>2</sub>)-pyrr),(A0589:3-H  
O<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>O-pyrr),(A0590:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>O-pyrr),(A0591:2-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0592:2-H<sub>2</sub>N  
OC-pipe),(A0593:2-cyano-pipe),(A0594:2-MeHNOC-pipe),(A0595:2-Me<sub>2</sub>NOC-pipe  
,(A0596:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-pipe),(A0597:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-pipe),(A05  
98:2-(mor-OC)-pipe),(A0599:2-F<sub>3</sub>C-pipe),(A0600:2-oxo-pipe),(A0601:2-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-pi  
pe),(A0602:2-HO<sub>3</sub>S-pipe),(A0603:2-ttrz-pipe),(A0604:2-HOCH<sub>2</sub>-pipe),(A0605:2-Me  
OCH<sub>2</sub>-pipe),(A0606:2-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-pipe),(A0607:2-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-pipe),(A0608:2-(cyan  
o-CH<sub>2</sub>)-pipe),(A0609:2-HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-pipe),(A0610:3-HO-pipe),(A0611:3-MeO-pipe),(A  
0612:3-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0613:3-H<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0614:3-cyano-pipe),(A0615:3-MeHN  
OC-pipe),(A0616:3-Me<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0617:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-pipe),(A0618:3  
-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-pipe),(A0619:3-(mor-OC)-pipe),(A0620:3-F<sub>3</sub>C-pipe),(A0621  
:3-F-pipe),(A0622:3-oxo-pipe),(A0623:3-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-pipe),(A0624:3-HO<sub>3</sub>S-pipe),(A06  
25:3-ttrz-pipe),(A0626:3-HOCH<sub>2</sub>-pipe),(A0627:3-MeOCH<sub>2</sub>-pipe),(A0628:3-HO<sub>2</sub>CC  
H<sub>2</sub>-pipe),(A0629:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-pipe),(A0630:3-(cyano-CH<sub>2</sub>)-pipe),(A0631:3-HO<sub>2</sub>C  
CH<sub>2</sub>O-pipe),(A0632:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>O-pipe),(A0633:4-HO-pipe),(A0634:4-MeO-pipe)  
,(A0635:4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0636:4-H<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0637:4-cyano-pipe),(A0638:4-Me  
HNOC-pipe),(A0639:4-Me<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0640:4-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-pipe),(A064  
1:4-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-pipe),(A0642:4-(mor-OC)-pipe),(A0643:4-F<sub>3</sub>C-pipe),(A0  
644:4-F-pipe),(A0645:4-oxo-pipe),(A0646:4-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-pipe),(A0647:4-HO<sub>3</sub>S-pipe),(  
A0648:4-ttrz-pipe),(A0649:4-HOCH<sub>2</sub>-pipe),(A0650:4-MeOCH<sub>2</sub>-pipe),(A0651:4-HO<sub>2</sub>  
CCH<sub>2</sub>-pipe),(A0652:4-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-pipe),(A0653:4-(cyano-CH<sub>2</sub>)-pipe),(A0654:4-HO  
<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>O-pipe),(A0655:4-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>O-pipe),(A0656:2-HO<sub>2</sub>C-pipa),(A0657:2-H<sub>2</sub>NO  
C-pipa),(A0658:2-cyano-pipa),(A0659:2-MeHNOC-pipa),(A0660:2-Me<sub>2</sub>NOC-pipa),

(表 2 6 続き)

(A0661:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-pipa), (A0662:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-pipa), (A0663:2-(mor-OC)-pipa), (A0664:2-F<sub>3</sub>C-pipa), (A0665:2-oxo-pipa), (A0666:2-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-pipa), (A0667:2-HO<sub>3</sub>S-pipa), (A0668:2-ttrz-pipa), (A0669:2-HOCH<sub>2</sub>-pipa), (A0670:2-MeOCH<sub>2</sub>-pipa), (A0671:2-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-pipa), (A0672:2-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-pipa), (A0673:2-(cyano-CH<sub>2</sub>)-pipa), (A0674:3-HO<sub>2</sub>C-pipa), (A0675:3-H<sub>2</sub>NOC-pipa), (A0676:3-cyano-pipa), (A0677:3-MeHNOC-pipa), (A0678:3-Me<sub>2</sub>NOC-pipa), (A0679:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-pipa), (A0680:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-pipa), (A0681:3-(mor-OC)-pipa), (A0682:3-F<sub>3</sub>C-pipa), (A0683:3-oxo-pipa), (A0684:3-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-pipa), (A0685:3-HO<sub>3</sub>S-pipa), (A0686:3-ttrz-pipa), (A0687:3-HOCH<sub>2</sub>-pipa), (A0688:3-MeOCH<sub>2</sub>-pipa), (A0689:3-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-pipa), (A0690:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-pipa), (A0691:3-(cyano-CH<sub>2</sub>)-pipa), (A0692:4-H<sub>2</sub>NOC-pipa), (A0693:4-MeHNOC-pipa), (A0694:4-Me<sub>2</sub>NOC-pipa), (A0695:4-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-pipa), (A0696:4-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-pipa), (A0697:4-(mor-OC)-pipa), (A0698:4-F<sub>3</sub>C-pipa), (A0699:4-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-pipa), (A0700:4-EtO<sub>2</sub>C-pipa), (A0701:4-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-pipa), (A0702:4-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-pipa), (A0703:4-(cyano-CH<sub>2</sub>)-pipa), (A0704:2-HO<sub>2</sub>C-mor), (A0705:2-H<sub>2</sub>NOC-mor), (A0706:2-cyano-mor), (A0707:2-MeHNOC-mor), (A0708:2-Me<sub>2</sub>NOC-mor), (A0709:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-mor), (A0710:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-mor), (A0711:2-(mor-OC)-mor), (A0712:2-F<sub>3</sub>C-mor), (A0713:2-oxo-mor), (A0714:2-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-mor), (A0715:2-HO<sub>3</sub>S-mor), (A0716:2-ttrz-mor), (A0717:2-HOCH<sub>2</sub>-mor), (A0718:2-MeOCH<sub>2</sub>-mor), (A0719:2-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-mor), (A0720:2-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-mor), (A0721:2-(cyano-CH<sub>2</sub>)-mor), (A0722:3-HO<sub>2</sub>C-mor), (A0723:3-H<sub>2</sub>NOC-mor), (A0724:3-cyano-mor), (A0725:3-MeHNOC-mor), (A0726:3-Me<sub>2</sub>NOC-mor), (A0727:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-mor), (A0728:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-mor), (A0729:3-(mor-OC)-mor), (A0730:3-F<sub>3</sub>C-mor), (A0731:3-oxo-mor), (A0732:3-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-mor), (A0733:3-HO<sub>3</sub>S-mor), (A0734:3-ttrz-mor), (A0735:3-HOCH<sub>2</sub>-mor), (A0736:3-MeOCH<sub>2</sub>-mor), (A0737:3-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-mor), (A0738:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-mor), (A0739:3-(cyano-CH<sub>2</sub>)-mor), (A0740:2-HO<sub>2</sub>C-tmor), (A0741:2-H<sub>2</sub>NOC-tmor), (A0742:2-cyano-tmor), (A0743:2-MeHNOC-tmor), (A0744:2-Me<sub>2</sub>NOC-tmor), (A0745:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-tmor), (A0746:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-tmor), (A0747:2-(mor-OC)-tmor), (A0748:2-F<sub>3</sub>C-tmor), (A0749:2-oxo-tmor), (A0750:2-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-tmor), (A0751:2-HO<sub>3</sub>S-tmor), (A0752:2-ttrz-tmor), (A0753:2-HOCH<sub>2</sub>-tmor), (A0754:2-MeOCH<sub>2</sub>-tmor), (A0755:2-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-tmor), (A0756:2-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-tmor), (A0757:2-(cyano-CH<sub>2</sub>)-tmor), (A0758:3-HO<sub>2</sub>C-tmor), (A0759:3-H<sub>2</sub>NOC-tmor), (A0760:3-cyano-tmor), (A0761:3-MeHNOC-tmor), (A0762:3-Me<sub>2</sub>NOC-tmor), (A0763:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-tmor), (A0764:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-tmor), (A0765:3-(mor-OC)-tmor), (A0766:3-F<sub>3</sub>C-tmor), (A0767:3-oxo-tmor), (A0768:3-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-tmor), (A0769:3-HO<sub>3</sub>S-tmor), (A0770:3-ttrz-tmor), (A0771:3-HOCH<sub>2</sub>-tmor), (A0772:3-MeOCH<sub>2</sub>-tmor), (A0773:3-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-tmor), (A0774:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-tmor), (A0775:3-(cyano-CH<sub>2</sub>)-tmor), (A0776:1-oxido-tmor), (A0777:1,1-dioxido-tmor), (A0778:4-HO-cHex),

(表 2 6 続き)

(A0779:4-MeO-cHex),(A0780:4-HO<sub>2</sub>C-cHex),(A0781:4-H<sub>2</sub>NOC-cHex),(A0782:4-cyano-cHex),(A0783:4-MeHNOC-cHex),(A0784:4-Me<sub>2</sub>NOC-cHex),(A0785:4-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-cHex),(A0786:4-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-cHex),(A0787:4-(mor-OC)-cHex),(A0788:4-F<sub>3</sub>C-cHex),(A0789:4-F-cHex),(A0790:4-oxo-cHex),(A0791:4-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-cHex),(A0792:4-HO<sub>3</sub>S-cHex),(A0793:4-ttrz-cHex),(A0794:4-HOCH<sub>2</sub>-cHex),(A0795:4-MeOCH<sub>2</sub>-cHex),(A0796:4-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-cHex),(A0797:4-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-cHex),(A0798:4-(cyano-CH<sub>2</sub>)-cHex),(A0799:4-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>O-cHex),(A0800:4-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>O-cHex),(A0801:1-H<sub>2</sub>NOC-piperidin-4-yl),(A0802:1-MeHNOC-piperidin-4-yl),(A0803:1-Me<sub>2</sub>NOC-piperidin-4-yl),(A0804:1-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-piperidin-4-yl),(A0805:1-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-piperidin-4-yl),(A0806:1-(mor-OC)-piperidin-4-yl),(A0807:1-F<sub>3</sub>C-piperidin-4-yl),(A0808:1-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-piperidin-4-yl),(A0809:1-EtO<sub>2</sub>C-piperidin-4-yl),(A0810:1-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-piperidin-4-yl),(A0811:1-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-piperidin-4-yl),(A0812:1-(cyano-CH<sub>2</sub>)-piperidin-4-yl),(A0813:2-HO<sub>2</sub>C-4-HO-pipe),(A0814:2-H<sub>2</sub>NOC-4-HO-pipe),(A0815:2-cyano-4-HO-pipe),(A0816:2-HOCH<sub>2</sub>-4-HO-pipe),(A0817:3-HO-4-HO-pipe),(A0818:3-MeO-4-HO-pipe),(A0819:3-HO<sub>2</sub>C-4-HO-pipe),(A0820:3-H<sub>2</sub>NOC-4-HO-pipe),(A0821:3-cyano-4-HO-pipe),(A0822:3-HOCH<sub>2</sub>-4-HO-pipe),(A0823:4-HO-4-HO-pipe),(A0824:4-MeO-4-HO-pipe),(A0825:4-HO<sub>2</sub>C-4-HO-pipe),(A0826:4-H<sub>2</sub>NOC-4-HO-pipe),(A0827:4-cyano-4-HO-pipe),(A0828:2-HO<sub>2</sub>C-4-MeO-pipe),(A0829:2-H<sub>2</sub>NOC-4-MeO-pipe),(A0830:2-cyano-4-MeO-pipe),(A0831:2-HOCH<sub>2</sub>-4-MeO-pipe),(A0832:3-HO-4-MeO-pipe),(A0833:3-MeO-4-MeO-pipe),(A0834:3-HO<sub>2</sub>C-4-MeO-pipe),(A0835:3-H<sub>2</sub>NOC-4-MeO-pipe),(A0836:3-cyano-4-MeO-pipe),(A0837:3-HOCH<sub>2</sub>-4-MeO-pipe),(A0838:4-HO-4-MeO-pipe),(A0839:4-MeO-4-MeO-pipe),(A0840:4-HO<sub>2</sub>C-4-MeO-pipe),(A0841:4-H<sub>2</sub>NOC-4-MeO-pipe),(A0842:4-cyano-4-MeO-pipe),(A0843:2-HO<sub>2</sub>C-4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0844:2-H<sub>2</sub>NOC-4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0845:2-cyano-4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0846:2-HOCH<sub>2</sub>-4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0847:3-HO-4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0848:3-MeO-4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0849:3-HO<sub>2</sub>C-4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0850:3-H<sub>2</sub>NOC-4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0851:3-cyano-4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0852:3-HOCH<sub>2</sub>-4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0853:4-HO-4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0854:4-MeO-4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0855:4-HO<sub>2</sub>C-4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0856:4-H<sub>2</sub>NOC-4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0857:4-cyano-4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A0858:2-HO<sub>2</sub>C-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0859:2-H<sub>2</sub>NOC-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0860:2-cyano-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0861:2-HOCH<sub>2</sub>-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0862:3-HO-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0863:3-MeO-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0864:3-HO<sub>2</sub>C-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0865:3-H<sub>2</sub>NOC-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0866:3-cyano-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0867:3-HOCH<sub>2</sub>-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0868:4-HO-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0869:4-MeO-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0870:4-HO<sub>2</sub>C-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0871:4-H<sub>2</sub>NOC-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0872:4-cyano-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe),(A0873:2-HO<sub>2</sub>C-4-cyano-pipe),(A0874:2-H<sub>2</sub>NOC-4-cyano-pipe),(A0875:2-cyano-4-cyano-pipe),(A0876:2-HOCH<sub>2</sub>-4-cyano-pipe),(A0877:3-HO-4-cyano-pipe),(A0878:3-MeO-4-cyano-pipe),

(表 2 6 続き)

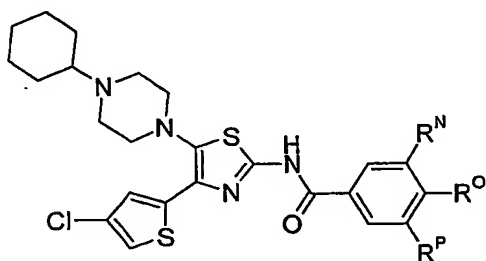
(A0879:3-HO<sub>2</sub>C-4-cyano-pipe),(A0880:3-H<sub>2</sub>NOC-4-cyano-pipe),(A0881:3-cyano-4-cyano-pipe),(A0882:3-HOCH<sub>2</sub>-4-cyano-pipe),(A0883:4-HO-4-cyano-pipe),(A0884:4-MeO-4-cyano-pipe),(A0885:4-HO<sub>2</sub>C-4-cyano-pipe),(A0886:4-H<sub>2</sub>NOC-4-cyano-pipe),(A0887:4-cyano-4-cyano-pipe),(A0888:2-HO<sub>2</sub>C-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe),(A0889:2-H<sub>2</sub>NOC-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe),(A0890:2-cyano-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe),(A0891:2-HOCH<sub>2</sub>-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe),(A0892:3-HO-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe),(A0893:3-MeO-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe),(A0894:3-HO<sub>2</sub>C-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe),(A0895:3-H<sub>2</sub>NOC-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe),(A0896:3-cyano-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe),(A0897:3-HOCH<sub>2</sub>-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe),(A0898:4-HO-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe),(A0899:4-MeO-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe),(A0900:4-HO<sub>2</sub>C-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe),(A0901:4-H<sub>2</sub>NOC-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe),(A0902:4-cyano-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe),(A0903:2-HO<sub>2</sub>C-4-HO-pyrr),(A0904:2-H<sub>2</sub>NOC-4-HO-pyrr),(A0905:2-cyano-4-HO-pyrr),(A0906:2-HOCH<sub>2</sub>-4-HO-pyrr),(A0907:3-HO-4-HO-pyrr),(A0908:3-MeO-4-HO-pyrr),(A0909:3-HO<sub>2</sub>C-4-HO-pyrr),(A0910:3-H<sub>2</sub>NOC-4-HO-pyrr),(A0911:3-cyano-4-HO-pyrr),(A0912:3-HOCH<sub>2</sub>-4-HO-pyrr),(A0913:2-HO<sub>2</sub>C-4-MeO-pyrr),(A0914:2-H<sub>2</sub>NOC-4-MeO-pyrr),(A0915:2-cyano-4-MeO-pyrr),(A0916:2-HOCH<sub>2</sub>-4-MeO-pyrr),(A0917:3-HO-4-MeO-pyrr),(A0918:3-MeO-4-MeO-pyrr),(A0919:3-HO<sub>2</sub>C-4-MeO-pyrr),(A0920:3-H<sub>2</sub>NOC-4-MeO-pyrr),(A0921:3-cyano-4-MeO-pyrr),(A0922:3-HOCH<sub>2</sub>-4-MeO-pyrr),(A0923:2-HO<sub>2</sub>C-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0924:2-H<sub>2</sub>NOC-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0925:2-cyano-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0926:2-HOCH<sub>2</sub>-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0927:3-HO-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0928:3-MeO-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0929:3-HO<sub>2</sub>C-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0930:3-H<sub>2</sub>NOC-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0931:3-cyano-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0932:3-HOCH<sub>2</sub>-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0933:2-HO<sub>2</sub>C-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0934:2-H<sub>2</sub>NOC-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0935:2-cyano-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0936:2-HOCH<sub>2</sub>-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0937:3-HO-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0938:3-MeO-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0939:3-HO<sub>2</sub>C-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0940:3-H<sub>2</sub>NOC-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0941:3-cyano-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0942:3-HOCH<sub>2</sub>-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0943:2-HO<sub>2</sub>C-4-cyano-pyrr),(A0944:2-H<sub>2</sub>NOC-4-cyano-pyrr),(A0945:2-cyano-4-cyano-pyrr),(A0946:2-HOCH<sub>2</sub>-4-cyano-pyrr),(A0947:3-HO-4-cyano-pyrr),(A0948:3-MeO-4-cyano-pyrr),(A0949:3-HO<sub>2</sub>C-4-cyano-pyrr),(A0950:3-H<sub>2</sub>NOC-4-cyano-pyrr),(A0951:3-cyano-4-cyano-pyrr),(A0952:3-HOCH<sub>2</sub>-4-cyano-pyrr),(A0953:2-HO<sub>2</sub>C-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr),(A0954:2-H<sub>2</sub>NOC-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr),(A0955:2-cyano-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr),(A0956:2-HOCH<sub>2</sub>-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr),(A0957:3-HO-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr),(A0958:3-MeO-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr),(A0959:3-HO<sub>2</sub>C-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr),(A0960:3-H<sub>2</sub>NOC-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr),(A0961:3-cyano-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr),(A0962:3-HOCH<sub>2</sub>-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr),(A0963:2-HO<sub>2</sub>C-3-HO-pyrr),(A0964:2-H<sub>2</sub>NOC-3-HO-pyrr),(A0965:2-cyano-3-HO-pyrr),(A0966:2-HOCH<sub>2</sub>-3-HO-pyrr),(A0967:3-HO-3-HO-pyrr),(A0968:3-MeO-3-HO-pyrr),(A0969:3-HO<sub>2</sub>C-3-HO-pyrr),(A0970:3-H<sub>2</sub>NOC-3-HO-pyrr),(A0971:3-cyano-3-HO-pyrr),(A0972:2-HO<sub>2</sub>C-3-MeO-pyrr),(A0973:2-H<sub>2</sub>NOC-3-MeO-pyrr),(A0974:2-cyano-3-MeO-pyrr),(A0975:2-HOCH<sub>2</sub>-3-MeO-pyrr),



(表 2 6 続き)

(A0976:3-HO-3-MeO-pyrr),(A0977:3-MeO-3-MeO-pyrr),(A0978:3-HO<sub>2</sub>C-3-MeO-pyrr),(A0979:3-H<sub>2</sub>NOC-3-MeO-pyrr),(A0980:3-cyano-3-MeO-pyrr),(A0981:2-HO<sub>2</sub>C-3-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0982:2-H<sub>2</sub>NOC-3-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0983:2-cyano-3-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0984:2-HOCH<sub>2</sub>-3-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0985:3-HO-3-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0986:3-MeO-3-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0987:3-HO<sub>2</sub>C-3-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0988:3-H<sub>2</sub>NOC-3-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0989:3-cyano-3-HO<sub>2</sub>C-pyrr),(A0990:2-HO<sub>2</sub>C-3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0991:2-H<sub>2</sub>NOC-3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0992:2-cyano-3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0993:2-HOCH<sub>2</sub>-3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0994:3-HO-3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0995:3-MeO-3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0996:3-HO<sub>2</sub>C-3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0997:3-H<sub>2</sub>NOC-3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0998:3-cyano-3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr),(A0999:2-HO<sub>2</sub>C-3-cyano-pyrr),(A1000:2-H<sub>2</sub>NOC-3-cyano-pyrr),(A1001:2-cyano-3-cyano-pyrr),(A1002:2-HOCH<sub>2</sub>-3-cyano-pyrr),(A1003:3-HO-3-cyano-pyrr),(A1004:3-MeO-3-cyano-pyrr),(A1005:3-HO<sub>2</sub>C-3-cyano-pyrr),(A1006:3-H<sub>2</sub>NOC-3-cyano-pyrr),(A1007:3-cyano-3-cyano-pyrr),(A1008:2-HO<sub>2</sub>C-3-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr),(A1009:2-H<sub>2</sub>NOC-3-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr),(A1010:2-cyano-3-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr),(A1011:2-HOCH<sub>2</sub>-3-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr),(A1012:3-HO-3-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr),(A1013:3-MeO-3-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr),(A1014:3-HO<sub>2</sub>C-3-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr),(A1015:3-H<sub>2</sub>NOC-3-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr),(A1016:3-cyano-3-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr),(A1017:8-azaspiro[4.5]dec-8-yl),(A1018:1-oxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl),(A1019:2'-oxo-(piperidine-4-spiro-3'-pyrrolidine)-1-yl),(A1020:1'-methyl-2'-oxo-(piperidine-4-spiro-3'-pyrrolidine)-1-yl),(A1021:1-phenyl-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]dec-8-yl),(A1022:(piperidine-4-spiro-5'-hydantoin)-1-yl),(A1023:(1,3-dihydroisobenzofuran-1-spiro-4'-piperidin)-1'-yl),(A1024:3-oxo-(1,3-dihydroisobenzofuran-1-spiro-4'-piperidin)-1'-yl).

(表 2 7)



(No:R<sup>N</sup>,R<sup>O</sup>,R<sup>P</sup>)=

(A1025:H,HO,H),(A1026:H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,H),(A1027:H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,H),(A1028:H,4-HO-pipe,H),(A1029:H,3-HO-pyrr,H),(A1030:H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,H),(A1031:H,4-(cyano)-pipe,H),(A1032:H,4-Ac-pipa,H),(A1033:H,3-oxo-pipa,H),(A1034:F,HO,H),(A1035:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,H),(A1036:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,H),(A1037:F,4-HO-pipe,H),(A1038:F,3-HO-pyrr,H),(A1039:F,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,H),(A1040:F,4-(cyano)-pipe,H),(A1041:F,4-Ac-pipa,H),(A1042:F,3-oxo-pipa,H),(A1043:F,HO,F),(A1044:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,F),(A1045:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,F),(A1046:F,4-HO-pipe,F),(A1047:F,3-HO-pyrr,F),

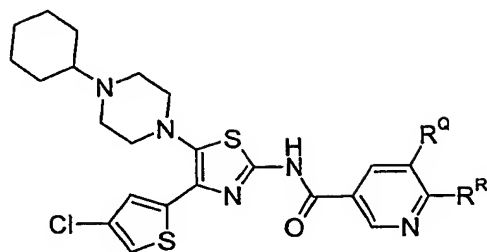
(表 2 7 続き)

(A1048:F,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,F),(A1049:F,4-(cyano)-pipe,F),(A1050:F,4-Ac-pipa,F),(A1051:F,3-oxo-pipa,F),(A1052:F,HO,Cl),(A1053:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,Cl),(A1054:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,Cl),(A1055:F,4-HO-pipe,Cl),(A1056:F,3-HO-pyrr,Cl),(A1057:F,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,Cl),(A1058:F,4-(cyano)-pipe,Cl),(A1059:F,4-Ac-pipa,Cl),(A1060:F,3-oxo-pipa,Cl),(A1061:F,HO,Br),(A1062:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,Br),(A1063:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,Br),(A1064:F,4-HO-pipe,Br),(A1065:F,3-HO-pyrr,Br),(A1066:F,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,Br),(A1067:F,4-(cyano)-pipe,Br),(A1068:F,4-Ac-pipa,Br),(A1069:F,3-oxo-pipa,Br),(A1070:F,HO,Me),(A1071:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,Me),(A1072:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,Me),(A1073:F,4-HO-pipe,Me),(A1074:F,3-HO-pyrr,Me),(A1075:F,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,Me),(A1076:F,4-(cyano)-pipe,Me),(A1077:F,4-Ac-pipa,Me),(A1078:F,3-oxo-pipa,Me),(A1079:F,HO,HO),(A1080:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,HO),(A1081:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,HO),(A1082:F,4-HO-pipe,HO),(A1083:F,3-HO-pyrr,HO),(A1084:F,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,HO),(A1085:F,4-(cyano)-pipe,HO),(A1086:F,4-Ac-pipa,HO),(A1087:F,3-oxo-pipa,HO),(A1088:F,HO,MeO),(A1089:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,MeO),(A1090:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,MeO),(A1091:F,4-HO-pipe,MeO),(A1092:F,3-HO-pyrr,MeO),(A1093:F,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,MeO),(A1094:F,4-(cyano)-pipe,MeO),(A1095:F,4-Ac-pipa,MeO),(A1096:F,3-oxo-pipa,MeO),(A1097:Cl,HO,Cl),(A1098:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,Cl),(A1099:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,Cl),(A1100:Cl,4-HO-pipe,Cl),(A1101:Cl,3-HO-pyrr,Cl),(A1102:Cl,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,Cl),(A1103:Cl,4-(cyano)-pipe,Cl),(A1104:Cl,4-Ac-pipa,Cl),(A1105:Cl,3-oxo-pipa,Cl),(A1106:Cl,HO,Br),(A1107:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,Br),(A1108:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,Br),(A1109:Cl,4-HO-pipe,Br),(A1110:Cl,3-HO-pyrr,Br),(A1111:Cl,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,Br),(A1112:Cl,4-(cyano)-pipe,Br),(A1113:Cl,4-Ac-pipa,Br),(A1114:Cl,3-oxo-pipa,Br),(A1115:Cl,HO,Me),(A1116:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,Me),(A1117:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,Me),(A1118:Cl,4-HO-pipe,Me),(A1119:Cl,3-HO-pyrr,Me),(A1120:Cl,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,Me),(A1121:Cl,4-(cyano)-pipe,Me),(A1122:Cl,4-Ac-pipa,Me),(A1123:Cl,3-oxo-pipa,Me),(A1124:Cl,HO,HO),(A1125:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,HO),(A1126:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,HO),(A1127:Cl,4-HO-pipe,HO),(A1128:Cl,3-HO-pyrr,HO),(A1129:Cl,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,HO),(A1130:Cl,4-(cyano)-pipe,HO),(A1131:Cl,4-Ac-pipa,HO),(A1132:Cl,3-oxo-pipa,HO),(A1133:Cl,HO,MeO),(A1134:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,MeO),(A1135:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,MeO),(A1136:Cl,4-HO-pipe,MeO),(A1137:Cl,3-HO-pyrr,MeO),(A1138:Cl,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,MeO),(A1139:Cl,4-(cyano)-pipe,MeO),(A1140:Cl,4-Ac-pipa,MeO),(A1141:Cl,3-oxo-pipa,MeO),(A1142:Br,HO,H),(A1143:Br,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,H),(A1144:Br,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,H),(A1145:Br,4-HO-pipe,H),(A1146:Br,3-HO-pyrr,H),(A1147:Br,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,H),(A1148:Br,4-(cyano)-pipe,H),(A1149:Br,4-Ac-pipa,H),(A1150:Br,3-oxo-pipa,H),(A1151:Me,HO,H),(A1152:Me,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,H),(A1153:Me,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,H),(A1154:Me,4-HO-pipe,H),(A1155:Me,3-HO-pyrr,H),(A1156:Me,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,H),(A1157:Me,4-(cyano)-pipe,H),(A1158:Me,4-Ac-pipa,H),(A1159:Me,3-oxo-pipa,H),(A1160:HO,HO,H),(A1161:HO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,H),(A1162:HO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,H),(A1163:HO,4-HO-pipe,H),(A1164:HO,3-HO-pyrr,H),

(表 2 7 続き)

(A1165:HO,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,H),(A1166:HO,4-(cyano)-pipe,H),(A1167:HO,4-Ac-pipa,H),  
(A1168:HO,3-oxo-pipa,H),(A1169:MeO,HO,H),(A1170:MeO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,H),(A1171:MeO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,H),(A1172:MeO,4-HO-pipe,H),(A1173:MeO,3-HO-pyrr,H),(A1174:MeO,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,H),(A1175:MeO,4-(cyano)-pipe,H),(A1176:MeO,4-Ac-pipa,H),(A1177:MeO,3-oxo-pipa,H),(A1178:H,H,HO),(A1179:H,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1180:H,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1181:H,H,4-HO-pipe),(A1182:H,H,3-HO-pyrr),(A1183:H,H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A1184:H,H,4-(cyano)-pipe),(A1185:H,H,4-Ac-pipa),(A1186:H,H,3-oxo-pipa),(A1187:F,H,HO),(A1188:F,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1189:F,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1190:F,H,4-HO-pipe),(A1191:F,H,3-HO-pyrr),(A1192:F,H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A1193:F,H,4-(cyano)-pipe),(A1194:F,H,4-Ac-pipa),(A1195:F,H,3-oxo-pipa),(A1196:Cl,H,HO),(A1197:Cl,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1198:Cl,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1199:Cl,H,4-HO-pipe),(A1200:Cl,H,3-HO-pyrr),(A1201:Cl,H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A1202:Cl,H,4-(cyano)-pipe),(A1203:Cl,H,4-Ac-pipa),(A1204:Cl,H,3-oxo-pipa),(A1205:Br,H,HO),(A1206:Br,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1207:Br,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1208:Br,H,4-HO-pipe),(A1209:Br,H,3-HO-pyrr),(A1210:Br,H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A1211:Br,H,4-(cyano)-pipe),(A1212:Br,H,4-Ac-pipa),(A1213:Br,H,3-oxo-pipa),(A1214:Me,H,HO),(A1215:Me,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1216:Me,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1217:Me,H,4-HO-pipe),(A1218:Me,H,3-HO-pyrr),(A1219:Me,H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A1220:Me,H,4-(cyano)-pipe),(A1221:Me,H,4-Ac-pipa),(A1222:Me,H,3-oxo-pipa),(A1223:HO,H,HO),(A1224:HO,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1225:HO,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1226:HO,H,4-HO-pipe),(A1227:HO,H,3-HO-pyrr),(A1228:HO,H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A1229:HO,H,4-(cyano)-pipe),(A1230:HO,H,4-Ac-pipa),(A1231:HO,H,3-oxo-pipa),(A1232:MeO,H,HO),(A1233:MeO,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1234:MeO,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1235:MeO,H,4-HO-pipe),(A1236:MeO,H,3-HO-pyrr),(A1237:MeO,H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A1238:MeO,H,4-(cyano)-pipe),(A1239:MeO,H,4-Ac-pipa),(A1240:MeO,H,3-oxo-pipa).

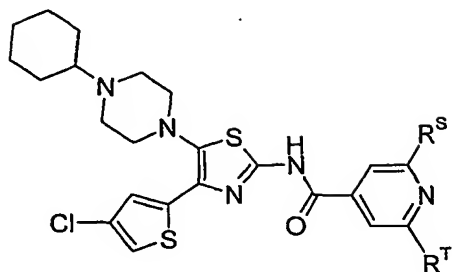
(表 2 8)



(No:R<sup>Q</sup>,R<sup>R</sup>)=

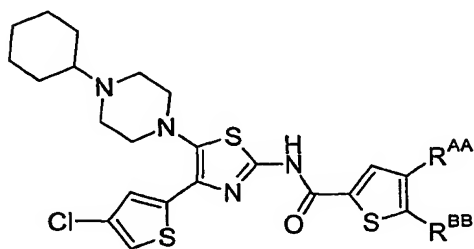
(A1241:H,HO),(A1242:H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1243:H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1244:H,4-HO-pi  
pe),(A1245:H,3-HO-pyrr),(A1246:H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A1247:H,4-(cyano)-pipe),(A124  
8:H,4-Ac-pipa),(A1249:H,3-oxo-pipa),(A1250:F,HO),(A1251:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A125  
2:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1253:F,4-HO-pipe),(A1254:F,3-HO-pyrr),(A1255:F,4-HO<sub>2</sub>C-pip  
e),(A1256:F,4-(cyano)-pipe),(A1257:F,4-Ac-pipa),(A1258:F,3-oxo-pipa),(A1259:Br,  
HO),(A1260:Br,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1261:Br,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1262:Br,4-HO-pipe),(A12  
63:Br,3-HO-pyrr),(A1264:Br,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A1265:Br,4-(cyano)-pipe),(A1266:Br,4-  
Ac-pipa),(A1267:Br,3-oxo-pipa),(A1268:Me,HO),(A1269:Me,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1270:  
Me,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1271:Me,4-HO-pipe),(A1272:Me,3-HO-pyrr),(A1273:Me,4-HO<sub>2</sub>  
C-pipe),(A1274:Me,4-(cyano)-pipe),(A1275:Me,4-Ac-pipa),(A1276:Me,3-oxo-pipa),(  
A1277:HO,HO),(A1278:HO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1279:HO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1280:HO,4-  
HO-pipe),(A1281:HO,3-HO-pyrr),(A1282:HO,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A1283:HO,4-(cyano)-p  
ipe),(A1284:HO,4-Ac-pipa),(A1285:HO,3-oxo-pipa),(A1286:MeO,HO),(A1287:MeO  
,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1288:MeO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1289:MeO,4-HO-pipe),(A1290:MeO,  
3-HO-pyrr),(A1291:MeO,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A1292:MeO,4-(cyano)-pipe),(A1293:MeO,  
4-Ac-pipa),(A1294:MeO,3-oxo-pipa),(A1295:HO,H),(A1296:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,H),(A129  
7:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,H),(A1298:4-HO-pipe,H),(A1299:3-HO-pyrr,H),(A1300:4-HO<sub>2</sub>C-pip  
e,H),(A1301:4-(cyano)-pipe,H),(A1302:4-Ac-pipa,H),(A1303:3-oxo-pipa,H).

(表 29)

(No:  $R^S, R^T$ )=

(A1304:H,H), (A1305:H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1306:H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1307:H,4-HO-pipe), (A1308:H,3-HO-pyrr), (A1309:H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1310:H,4-(cyano)-pipe), (A1311:H,4-Ac-pipa), (A1312:H,3-oxo-pipa), (A1313:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1314:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1315:Cl,4-HO-pipe), (A1316:Cl,3-HO-pyrr), (A1317:Cl,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1318:Cl,4-(cyano)-pipe), (A1319:Cl,4-Ac-pipa), (A1320:Cl,3-oxo-pipa), (A1321:Me,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1322:Me,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1323:Me,4-HO-pipe), (A1324:Me,3-HO-pyrr), (A1325:Me,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1326:Me,4-(cyano)-pipe), (A1327:Me,4-Ac-pipa), (A1328:Me,3-oxo-pipa), (A1329:MeO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1330:MeO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1331:MeO,4-HO-pipe), (A1332:MeO,3-HO-pyrr), (A1333:MeO,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1334:MeO,4-(cyano)-pipe), (A1335:MeO,4-Ac-pipa), (A1336:MeO,3-oxo-pipa).

(表 30)

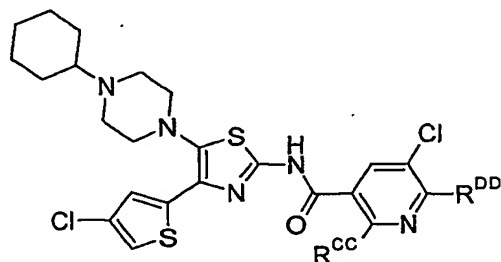
(No:  $R^{AA}, R^{BB}$ )=

(A1337:H,HO), (A1338:H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1339:H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1340:H,4-HO-pipe), (A1341:H,3-HO-pyrr), (A1342:H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1343:H,4-(cyano)-pipe), (A1344:H,4-Ac-pipa), (A1345:H,3-oxo-pipa), (A1346:F,HO), (A1347:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1348:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1349:F,4-HO-pipe), (A1350:F,3-HO-pyrr), (A1351:F,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1352:F,4-(cyano)-pipe), (A1353:F,4-Ac-pipa), (A1354:F,3-oxo-pipa), (A1355:Cl,HO), (A1356:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1357:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1358:Cl,4-HO-pipe), (A1359:Cl,3-HO-pyrr), (A1360:Cl,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1361:Cl,4-(cyano)-pipe), (A1362:Cl,4-Ac-pipa), (A1363:Cl,3-oxo-pipa), (A1364:Br,HO), (A1365:Br,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1366:Br,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1367:Br,4-HO-pipe), (A1368:Br,3-HO-pyrr), (A1369:Br,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1370:Br,4-(cyano)-pipe), (A1371:Br,4-Ac-pipa), (A1372:Br,3-oxo-pipa),

(表 3 0 続き)

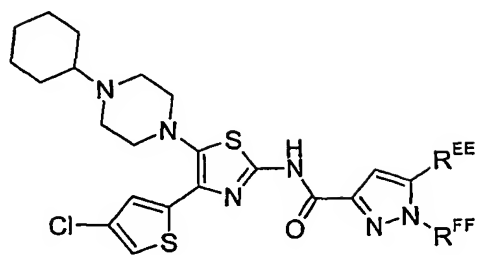
(A1373:Me,HO),(A1374:Me,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1375:Me,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1376:Me,4-HO-pipe),(A1377:Me,3-HO-pyrr),(A1378:Me,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A1379:Me,4-(cyano)-pipe),(A1380:Me,4-Ac-pipa),(A1381:Me,3-oxo-pipa),(A1382:HO,HO),(A1383:HO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1384:HO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1385:HO,4-HO-pipe),(A1386:HO,3-HO-pyrr),(A1387:HO,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A1388:HO,4-(cyano)-pipe),(A1389:HO,4-Ac-pipa),(A1390:HO,3-oxo-pipa),(A1391:MeO,HO),(A1392:MeO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1393:MeO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1394:MeO,4-HO-pipe),(A1395:MeO,3-HO-pyrr),(A1396:MeO,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A1397:MeO,4-(cyano)-pipe),(A1398:MeO,4-Ac-pipa),(A1399:MeO,3-oxo-pipa).

(表 3 1)

(No:R<sup>CC</sup>,R<sup>DD</sup>)=

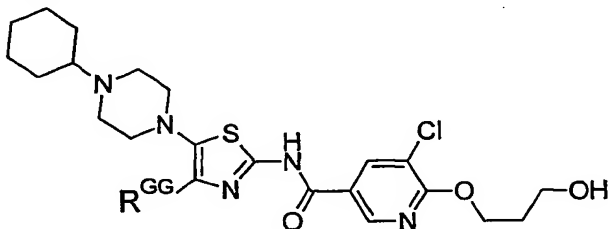
(A1400:H<sub>2</sub>N,HO),(A1401:H<sub>2</sub>N,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1402:H<sub>2</sub>N,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1403:H<sub>2</sub>N,4-HO-pipe),(A1404:H<sub>2</sub>N,3-HO-pyrr),(A1405:H<sub>2</sub>N,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A1406:H<sub>2</sub>N,4-(cyano)-pipe),(A1407:H<sub>2</sub>N,4-Ac-pipa),(A1408:H<sub>2</sub>N,3-oxo-pipa),(A1409:MeHN,HO),(A1410:MeHN,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1411:MeHN,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1412:MeHN,4-HO-pipe),(A1413:MeHN,3-HO-pyrr),(A1414:MeHN,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A1415:MeHN,4-(cyano)-pipe),(A1416:MeHN,4-Ac-pipa),(A1417:MeHN,3-oxo-pipa),(A1418:HO,HO),(A1419:HO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1420:HO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1421:HO,4-HO-pipe),(A1422:HO,3-HO-pyrr),(A1423:HO,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A1424:HO,4-(cyano)-pipe),(A1425:HO,4-Ac-pipa),(A1426:HO,3-oxo-pipa),(A1427:MeO,HO),(A1428:MeO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1429:MeO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1430:MeO,4-HO-pipe),(A1431:MeO,3-HO-pyrr),(A1432:MeO,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A1433:MeO,4-(cyano)-pipe),(A1434:MeO,4-Ac-pipa),(A1435:MeO,3-oxo-pipa),(A1436:Cl,HO),(A1437:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O),(A1438:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O),(A1439:Cl,4-HO-pipe),(A1440:Cl,3-HO-pyrr),(A1441:Cl,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),(A1442:Cl,4-(cyano)-pipe),(A1443:Cl,4-Ac-pipa),(A1444:Cl,3-oxo-pipa).

(表 3 2)

(No:  $R^{EE}, R^{FF}$ )=

(A1445: H, HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), (A1446: H, HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), (A1447: F, HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), (A1448: F, HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), (A1449: Cl, HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), (A1450: Cl, HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), (A1451: Me, HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), (A1452: Me, HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), (A1453: HO, HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), (A1454: HO, HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), (A1455: MeO, HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), (A1456: MeO, HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

(表 3 3)

(No:  $R^{GG}$ )=

(A1457: 5-F-2-The), (A1458: 5-Cl-2-The), (A1459: 5-Br-2-The), (A1460: 5-Me-2-The), (A1461: 5-F<sub>3</sub>C-2-The), (A1462: 4-F-2-The), (A1463: 4-Cl-2-The), (A1464: 4-Br-2-The), (A1465: 4-Me-2-The), (A1466: 4-F<sub>3</sub>C-2-The), (A1467: 4-F-5-Cl-2-The), (A1468: 4,5-diCl-2-The), (A1469: 4-Br-5-Cl-2-The), (A1470: 4-Me-5-Cl-2-The), (A1471: 4-F<sub>3</sub>C-5-Cl-2-The), (A1472: 4-F-Ph), (A1473: 4-Cl-Ph), (A1474: 4-Br-Ph), (A1475: 4-Me-Ph), (A1476: 4-F<sub>3</sub>C-Ph), (A1477: 3-F-Ph), (A1478: 3-Cl-Ph), (A1479: 3-Br-Ph), (A1480: 3-Me-Ph), (A1481: 3-F<sub>3</sub>C-Ph), (A1482: 2-F-Ph), (A1483: 2-Cl-Ph), (A1484: 2-Br-Ph), (A1485: 2-Me-Ph), (A1486: 2-F<sub>3</sub>C-Ph), (A1487: 3,4-diF-Ph), (A1488: 3-Cl-4-F-Ph), (A1489: 3-Br-4-F-Ph), (A1490: 3-Me-4-F-Ph), (A1491: 3-F<sub>3</sub>C-4-F-Ph), (A1492: 5-Me-2-Py), (A1493: 6-Me-3-Py), (A1494: 4-Py), (A1495: 2-pyrimidinyl), (A1496: 2-Me-4-pyrimidinyl), (A1497: 2-Me-5-pyrimidinyl), (A1498: 4-pyridazinyl), (A1499: 6-Me-3-pyridazinyl), (A1500: 5-Me-2-pyrazinyl), (A1501: 4-Me-2-Fur), (A1502: 1-Me-3-pyrrolyl), (A1503: 4-Me-2-thiazolyl), (A1504: 4-Cl-2-thiazolyl), (A1505: 4-F<sub>3</sub>C-2-thiazolyl), (A1506: 5-Me-2-thiazolyl), (A1507: 2-Me-5-thiazolyl), (A1508: 5-Me-2-oxazolyl), (A1509: 2-Me-5-oxazolyl), (A1510: 4-Me-2-imidazolyl), (A1511: 2-Me-4-imidazolyl), (A1512: 1-Me-4-imidazolyl), (A1513: 5-Me-3-isothiazolyl), (A1514: 3-Me-5-isothiazolyl), (A1515: 5-Me-3-isoxazolyl),

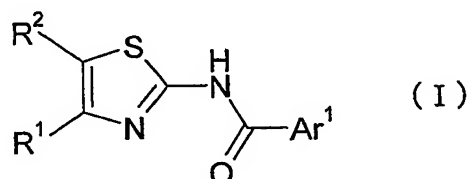
(表 3 3 続き)

(A1516:3-Me-5-isoxazolyl),(A1517:5-Me-3-pyrazolyl),(A1518:1-Me-4-pyrazolyl),(A1519:1-Me-3-pyrazolyl),(A1520:5-Me-1,3,4-thiadiazol-2-yl),(A1521:5-Me-1,3,4-oxadiazol-2-yl),(A1522:5-Me-1,2,4-triazol-3-yl),(A1523:1-Me-1,2,4-triazol-3-yl),(A1524:5-Me-1,2,4-thiadiazol-3-yl),(A1525:3-Me-1,2,4-thiadiazol-5-yl),(A1526:5-Me-1,2,4-oxadiazol-3-yl),(A1527:3-Me-1,2,4-oxadiazol-5-yl),(A1528:1-Me-1,2,3-triazol-4-yl).



## 請求の範囲

1. 式 (I) で示される 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする血小板増多剤。

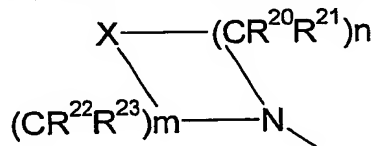


[式中の記号は以下の意味を示す。]

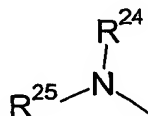
Ar<sup>1</sup>: それぞれ置換されていてもよいアリール、単環芳香族ヘテロ環、又は二環系縮合ヘテロ環 (但し、R<sup>1</sup> が低級アルキル、-CO-低級アルキル、-COO-低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、-OCO-低級アルキル及びハロゲンからなる群より選択される 1 つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくはピリジルであり、かつ、R<sup>2</sup> が下記式 (I I) で示される基であるとき; 低級アルキル、-CO-低級アルキル、-COO-低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、-OCO-低級アルキル及びハロゲンからなる群より選択される 1 つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル若しくはピリジルを除く。)

R<sup>1</sup>: それぞれ置換されていてもよいアリール又は単環芳香族ヘテロ環。

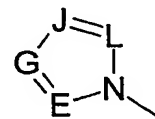
R<sup>2</sup>: 式 (I I)、式 (I I I) 又は式 (I V) で示される基。



(I I)



(I I I)



(I V)

[式中の記号は以下の意味を示す。]

n: 1~3 の整数。

m: 1~3 の整数。

ここで、n 又は m が 2 以上の整数である場合、CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> 及び CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> はそれぞれ異なる基を示してもよい。

X: O、S、N-R<sup>26</sup>、C(-R<sup>27</sup>)-R<sup>28</sup>で示される基。

E、G、J、L: それぞれ独立に N 又は C-R<sup>29</sup>で示される基 (但し、これらのうち少なくとも一つは C-R<sup>29</sup>を示す。)

R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>26</sup>、R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup>、R<sup>29</sup>: 同一又は異なって、-H; -OH; -O-低級アルキル; 置換されていてもよい低級アルキル; 置換されていてもよいシクロアルキル; 置換されていてもよいアリール; 置換されていてもよいアリールアルキル; 置換されていてもよい芳香族ヘテロ環; 置換されていてもよい芳香族ヘテロ環アルキル; 置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環; 置換されていてもよい低級アルケニル; 置換されていてもよい低級アルキリデン; -COOH; -COO-低級アルキル; -COO-低級アルケニル; -COO-低級アルキレン-アリール; -COO-低級アルキレン-芳香族ヘテロ環; ハロゲン、-OH、-O-低級アルキル又は-O-アリールでそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル及びシクロアルキルからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいカルバモイル若しくはアミノ; -NHCO-低級アルキル; 又はオキソ。

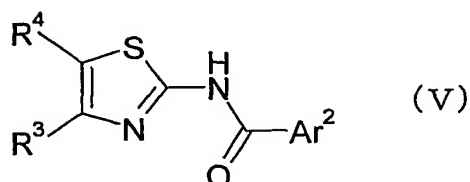
R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>: 同一又は異なって、-H、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、又は置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環。]]

2. R<sup>1</sup>が1つ乃至3つのハロゲンで置換されたフェニル又はチエニル (ハロゲンが2つ又は3つ置換する場合、同一のハロゲンでもそれぞれ異なるハロゲンでもよい) であり; R<sup>2</sup>が請求の範囲1記載の式(I I)で示される基であり、nが2であり、mが2であり、XがN-R<sup>26</sup>又はC(-R<sup>27</sup>)-R<sup>28</sup>で示される基であり; Ar<sup>1</sup>がそれぞれ置換されていてもよいフェニル又はピリジルである請求の範囲1記載の医薬組成物。

3. 血小板減少症治療剤である請求の範囲1又は請求項2記載の医薬組成物。

4. c-Mpl リガンドである請求項1又は請求項2記載の医薬組成物。

5. 式 (V) で示される 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



[式中の記号は以下の意味を示す。

$Ar^2$  : 請求の範囲 1 記載の  $Ar^1$  で示される基。但し、インドール-2-イルを除く。

$R^3$  : 請求の範囲 1 記載の  $R^1$  で示される基。

$R^4$  : 請求の範囲 1 記載の  $R^2$  で示される基。但し、式 (I V) で示される基を除く。]

6.  $Ar^2$  がそれぞれ置換されていてもよいフェニル又は単環芳香族ヘテロ環である請求の範囲 5 記載の化合物。
7.  $R^3$  がそれぞれ置換されていてもよいフェニル又はチエニルであり、 $R^4$  が請求の範囲 1 記載の式 (I I) で示される基であり、 $Ar^2$  がそれぞれ置換されていてもよいフェニル又はピリジルである請求の範囲 6 記載の化合物。
8.  $n$  が 2 であり、 $m$  が 2 であり、 $X$  が  $N-R^{26}$  又は  $C(-R^{27})-R^{28}$  で示される基である請求の範囲 7 記載の化合物。
9.  $R^3$  が 1 つ乃至 3 つのハロゲンで置換されたフェニル又はチエニル (ハロゲンが 2 つ又は 3 つ置換する場合、同一のハロゲンでもそれぞれ異なるハロゲンでもよい) である請求の範囲 8 記載の化合物。
10.  $R^4$  が 4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル、4-プロピルピペリジン-1-イル、

4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル、又は 4-プロピルピペラジン-1-イルである請求の範囲 9 記載の化合物。

- 1 1.  $Ar^2$  が、2 位及び 6 位が無置換であり、3 位が-H、-F、-Cl 又は-Br で置換されており、5 位が-F、-Cl 又は-Br で置換されており、4 位が置換されているフェニル；あるいは、2 位及び 4 位が無置換であり、5 位が-F、-Cl 又は-Br で置換されており、6 位が置換されているピリジン-3-イル；である請求の範囲 1 0 記載の化合物。
- 1 2.  $Ar^2$  が、 $-O-R^Y$ 、 $-NH-R^Y$ 、置換されていてもよいピペリジン-1-イル及び置換されていてもよいピペラジン-1-イルからなる群より選択される基で 4 位が置換されているフェニル；あるいは、 $-O-R^Y$ 、 $-NH-R^Y$ 、置換されていてもよいピペリジン-1-イル及び置換されていてもよいピペラジン-1-イルからなる群より選択される基で 6 位が置換されているピリジン-3-イル；である請求の範囲 1 1 記載の化合物。ここで、 $R^Y$  とは、-OH、-O-低級アルキル、1 つ又は 2 つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、 $-CO_2H$ 、-CO-低級アルキル、1 つ又は 2 つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、アリール、芳香族ヘテロ環、非芳香族ヘテロ環及びハロゲンからなる群より選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキルを示す。
- 1 3. 請求の範囲 5 乃至 1 2 のいずれかに記載の化合物のうち、  
N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-3-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアミド、  
3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド、  
N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-プロピルピペリジノ)チアゾール-2-イル]-2-メトキシイソニコチンアミド、

- N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]イソキノリン-6-カルボキサミド、
- 3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-プロピルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド、
- 5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)ニコチンアミド、
- 5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]ニコチンアミド、
- 1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸、
- 1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-プロピルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸、
- N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(4-シアノピペリジノ)-3,5-ジフルオロベンズアミド、
- 1-(2-クロロ-4-{[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸、
- 1-(2-クロロ-4-{[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-6-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸、
- 1-(2-クロロ-4-{[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-プロピルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド、
- 5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-(4-ヒドロキシメチルピペリジノ)ニコチンアミド、
- 1-(3-クロロ-5-{[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸、
- 1-(3-クロロ-5-{[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン

酸、

5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-{4-[(2-メトキシエチル)カルバモイル]ピペリジノ}ニコチンアミド、

5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-{4-[(3-メトキシプロピル)カルバモイル]ピペリジノ}ニコチンアミド、若しくは、

5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-[4-(モルホリノカルボニル)ピペリジノ]ニコチンアミド、又はその製薬学的に許容される塩。

14. 請求の範囲5乃至13のいずれかに記載の化合物を有効成分とする医薬組成物。
15. 血小板増多剤である請求の範囲14記載の医薬組成物。
16. 血小板減少症治療剤である請求の範囲14記載の医薬組成物。
17. c-Mpl リガンドである請求の範囲14記載の医薬組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00270

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D417/04, 417/14, 453/02, 277/44, A61K31/439, 31/4545, 31/4709, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/538, 31/695, 31/498, 31/55, 31/426, A61P7/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D417/04, 417/14, 453/02, 277/44, A61K31/439, 31/4545, 31/4709, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/538, 31/695, 31/498, 31/55, 31/426, A61P7/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| P, X      | WO 02/062775 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.),  | 1-3, 5-12, 14-16      |
| P, Y      | 15 August, 2002 (15.08.02),<br>All pages; particularly, examples 34 to 36 stated on page 31; compounds stated on pages 33 to 37<br>(Family: none) | 1-12, 14-17           |
| P, X      | WO 02/42298 A1 (NOVARTIS AG),<br>30 May, 2002 (30.05.02),<br>All pages<br>(Family: none)  | 5-6, 14               |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

|   |  |
|---|--|
| * Special categories of cited documents:  | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone   |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date  | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family  |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  |  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |  |

Date of the actual completion of the international search  
18 February, 2003 (18.02.03)

Date of mailing of the international search report  
04 March, 2003 (04.03.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00270

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                       |
|---|--|-----------------------|
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
| P, X  | WO 02/062792 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.),  | 1-3, 5-6, 14-16       |
| P, Y  | 15 August, 2002 (15.08.02),<br>Claims; page 11, line 21 to page 112, line 2;<br>compounds 8, 9 stated on page 205<br>& JP 2002-302445 A        | 1-12, 14-17           |
| X   | WO 01/53267 A1 (Shionogi & Co., Ltd.),   | 1-3, 14-17            |
| Y   | 26 July, 2001 (26.07.01),<br>Claim 16; test examples stated on pages 318 to 321;<br>compounds J-11 to J17 stated on page 76<br>& EP 1253142 A1 | 1-9, 14-17            |
| Y   | WO 00/17175 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.),<br>30 March, 2000 (30.03.00),<br>Claims<br>& US 2002/16471 A1 & JP 2002-526482A                  | 1-9, 14-17            |
| X   | US 5314889 A (ELF SANOFI),   | 5-9                   |
| Y   | 24 May, 1994 (24.05.94),<br>Claims<br>& EP 518731 A1 & JP 5-155871 A   | 1-9, 14-17            |
| Y   | JP 11-152276 A (Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.),<br>08 June, 1999 (08.06.99),<br>Page 2; Par. Nos. [0001] to [0006]<br>(Family: none)              | 4, 17                 |
| A   | WO 01/07423 A1 (Shionogi & Co., Ltd.),<br>01 February, 2001 (01.02.01),<br>& EP 1207155 A1   | 1-16                  |
| A   | US 5256675 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.),<br>26 October, 1993 (26.10.93),<br>& EP 412404 A1 & JP 3-68567 A                             | 1-16                  |



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D417/04, 417/14, 453/02, 277/44, A61K31/439, 31/4545, 31/4709, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/538, 31/695, 31/498, 31/55, 31/426, A61P7/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D417/04, 417/14, 453/02, 277/44, A61K31/439, 31/4545, 31/4709, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/538, 31/695, 31/498, 31/55, 31/426, A61P7/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                | 関連する<br>請求の範囲の番号   |
|-----------------|--|--------------------|
| PX              | WO 02/062775 A1 (山之内製薬株式会社) 2002. 08. 15                         | 1-3, 5-12, 14      |
| PY              | 全頁、特に第31頁に記載のEx 34~36, 第33~37頁に記載の化合物等を参照。<br>(ファミリーなし)          | -16<br>1-12, 14-17 |
| PX              | WO 02/42298 A1 (NOVARTIS AG) 2002. 05. 30<br>全頁を参照。<br>(ファミリーなし) | 5-6, 14            |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 02. 03

国際調査報告の発送日

04.03.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

神原 貴子



4 P

3040

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |   |                                    |
|-----------------------|---|------------------------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号                   |
| PX<br>PY              | WO 02/062792 A1 (武田薬品工業株式会社) 2002. 08. 15<br>請求の範囲、第 1 1 頁第 2 1 行～第 1 1 2 頁第 2 行、及び、第 2 0<br>5 頁に記載の化合物 8, 9 等を参照。<br>&JP 2002-302445 A | 1-3, 5-6, 14-<br>16<br>1-12, 14-17 |
| X<br>Y                | WO 01/53267 A1 (塩野義製薬株式会社) 2001. 07. 26<br>請求の範囲 1 6、第 3 1 8～3 2 1 頁に記載の試験例、及び、第 7<br>6 頁に記載の化合物 J-1 1～J 1 7 等を参照。<br>&EP 1253142 A1    | 1-3, 14-17<br>1-9, 14-17           |
| Y                     | WO 00/17175 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED)<br>2000. 03. 30<br>請求の範囲等を参照。<br>&US 2002/16471 A1<br>&JP 2002-526482 A            | 1-9, 14-17                         |
| X<br>Y                | US 5314889 A (ELF SANOFI) 1994. 05. 24<br>請求の範囲等を参照。<br>&EP 518731 A1<br>&JP 5-155871 A   | 5-9<br>1-9, 14-17                  |
| Y                     | JP 11-152276 A (北陸製薬株式会社) 1999. 06. 08<br>第 2 頁【0 0 0 1】～【0 0 0 6】段落等を参照。<br>(ファミリーなし)  | 4, 17                              |
| A                     | WO 01/07423 A1 (塩野義製薬株式会社) 2001. 02. 01<br>&EP 1207155 A1   | 1-16                               |
| A                     | US 5256675 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1993. 10. 26<br>&EP 412404 A1<br>&JP 3-68567 A   | 1-16                               |